

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
W ü r z b u r g

Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

DIE SPERMIOGENESEHEMMUNG UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES SPERMIOGENESESTOPPS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität

W ü r z b u r g

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz Hessler

aus Aschaffenburg/Main

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0085

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

DIE SPERMIOGENESEHEMMUNG UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES SPERMIOGENESESTOPPS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität

W ü r z b u r g

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz Hessler
aus Aschaffenburg/Main

Würzburg 1958

Referent : Priv.-Doz. Dr. med. R. Doepfmer

Korreferent : Prof. Dr. med. H. Schuermann

Tag der Promotion: **9. 1. 58**

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I) Historisches	1
II) Häufigkeit	2
III) Symptomatologie	3
a) Anamnese	4
b) äußerer Habitus	5
c) Spermauntersuchung	6
d) Gonadotropinausscheidung	7
IV) Histologisches Bild	8
a) beim Spermiogenesestopp	11
b) bei den Spermiogenesehemmungen	13
V) Diagnose	14
VI) Prognose	15
VII) Ätiologie	16
a) genetische Faktoren	17
b) Veränderungen unbekannter Ätiologie in den Samenzellen	17
c) Gonadotropinmangel	18
d) Infektionskrankheiten	19
e) Temperatureinflüsse	21
f) chron. Ekzeme oder Tumoren	22
g) psychische Einflüsse	22
h) Vitaminmangel	24
i) Alkohol- und Nikotinabusus	25
k) Medikamente	25
l) radioaktive Strahlen und Ultraschall	28
VIII) Therapie	30
IX) Beschreibung von Beobachtungen der Patienten mit Spermiogenesestopp	33
X) Zusammenfassung	42
XI) Literaturverzeichnis	I-X

DIE SPERMOGENESEHEMMUNG UNTER BESONDERER

BERÜCKSICHTIGUNG DES SPERMOGENESESTOPPS

Unter Spermiogenesehemmung versteht man eine teilweise oder völlige Unterbrechung der normalen Spermiogenese durch die verschiedensten Ursachen, sei es durch physikalische, chemisch-toxische oder infektiöse Einflüsse.

Der Spermiogenesestillstand im besonderen ist histologisch betrachtet ein klar umschriebenes Bild, charakterisiert durch einen Stillstand der Spermiogenese im Stadium der Spermatogonien, der Spermatocyten I (häufigste Form), der Spermatocyten II oder der Spermatiden.

DOEPFNER zählt den Spermiogenesestillstand zu den primären Hodenschäden, während LABHART bei der Besprechung der Hodenerkrankungen diese Sonderform der Infertilität in eine dritte Unterabteilung einordnet.

Eine exakte Trennung zwischen Hemmung und Stillstand kann nicht immer gezogen werden, da im histologischen Bild oft fließende Übergänge von dem einen zum anderen Zustand zu erkennen sind.

I) H i s t o r i s c h e s

Schon im Altertum stellte die Kinderlosigkeit ein ernstes Problem dar. Es gab mannigfache Arten von Geisterbeschwörungen bei den primitiven Völkern, um die Frauen schwanger zu machen. Als Symbol der Fertilität findet man heute noch in China die Statue der Göttin Kwan Yin. Eine tiefe Grube im Sandsteinsockel dieses Standbildes kündigt uns von den vielen dort vor der Göttin der Fertilität auf den Knien betenden und flehenden kinderlosen Frauen (WEYENETH). Wie aus Angaben der Bibel, aus antiken griechischen, römischen, altindischen und altägypti-

schen medizinischen Schriften hervorgeht, war auch damals schon bekannt, daß Kinderlosigkeit allein durch den Mann bedingt sein kann. In neuerer Geschichte gab es viele Herrscher, die wahrscheinlich auch infertil waren, so z.B. Heinrich II, V, VI, Ludwig XVIII und Friedrich der Große.

Selbst heute noch sind nach übereinstimmenden in- und ausländischen Literaturangaben 10-15% aller Ehen steril. Davon sind 30-50% durch den Mann bedingt, 40-60% durch die Frau und 2-5% durch noch unbekannte Faktoren bei beiden Ehepartnern.

Bei der Unterteilung der Infertilität des Mannes entfällt nur ein kleiner Teil auf die Spermiogenesehemmung, bzw. auf den Spermiogenesestopp. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde der Spermiogenesestopp überhaupt erst erkannt und in der Weltliteratur beschrieben; dies schließt natürlich nicht aus, daß dieses Krankheitsbild auch schon in früherer Zeit bestanden hat. OBERNDORFER berichtete im Jahre 1931 erstmals darüber. Anschließend war es ENGLE, der über ein Jahrzehnt später - im Jahre 1942 - sich näher und ausführlicher mit diesem Problem befaßte.

II) H ä u f i g k e i t

Bei der Besprechung der Häufigkeit der Spermiogenesehemmungen und ganz besonders des Spermiogenesestopps muß berücksichtigt werden, daß unsere klinischen Erfahrungen aus folgenden Gründen noch stark lückenhaft sind:

- 1.) Exakte für die Beurteilung eines Spermiogenesestopps, bzw. einer Spermiogenesehemmung erforderliche Untersuchungsmethoden sind noch jüngeren Datums und wurden daher bisher nur von wenigen Autoren angewandt.
- 2.) Für die Beurteilung der Fertilität fällt eine große Zahl unfruchtbarer Männer aus, da sie entweder unverheiratet sind oder keinen Kinderwunsch haben oder sich nach Zeugung eines Kindes keinen weiteren Untersuchungen unterziehen.

Durch diese Tatsachen bedingt sind noch nicht sehr viele Beobachtungen über Spermiogenesestopp bekannt. Es fanden sich in dem uns zugänglichen Schrifttum nur Angaben über 58 Fälle.

HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON fanden unter 77 infertilen Patienten, die sie untersuchten, 20mal den Spermiogenesestopp. WEYENETH beobachtete dieses Krankheitsbild unter 69 Patienten 16mal. SIMMONS konnte die Diagnose Spermiogenesestopp unter 25 Fällen 10mal stellen und SNIFFEN, HOWARD und SIMMONS unter 67 subfertilen Männern 8mal, während KEETEL, BUNGE, BRADBURY und NELSON von 33 Biopsien 4mal diese Sonderform der Infertilität mitteilten.

Das prozentuale Verhältnis des Spermiogenesestopps gegenüber anderen schweren Spermiogenesehemmungen beträgt demnach bei WEYENETH 23,2%, bei KEETEL, BUNGE, BRADBURY und NELSON 12,1%, bei SNIFFEN, HOWARD und SIMMONS 11,9% und bei HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON 11,3%.

Da die Werte zwischen 11% und 12% in dieser Aufstellung öfter in Erscheinung treten, kann man sie wohl auch als die durchschnittliche Häufigkeit des Spermiogenesestopps im Vergleich zu anderen Spermiogenesehemmungen ansehen.

III) S y m p t o m a t o l o g i e

Das klinische Bild des Spermiogenesestopps wird in erster Linie durch die Infertilität gekennzeichnet. Durch sie sieht sich auch in den meisten Fällen der Kranke überhaupt erst veranlaßt, den Arzt aufzusuchen. Weitere Symptome, die der Patient selbst feststellen könnte, bestehen nicht; denn Störungen der Spermiogenese werden subjektiv nicht empfunden, da in der Regel eine Sub- oder Infertilität nicht mit einer Subvirilität einhergeht. Beim Manne ist sozusagen kein äußerer Beleg wie bei der Frau die Menstruation vorhanden (SCHUERMANN).

a) Anamnese

Aus der Anamnese ist oft wenig zu entnehmen. Die Patienten selbst wissen nichts über Entstehung und Herkunft ihres Leidens, da es völlig ohne vom Kranken feststellbare äußere und innere Kennzeichen verläuft. Als einziges Symptom besteht in ihrer Ehe die Kinderlosigkeit.

ENGLE beobachtete einen 37jährigen Patienten mit spermiogenetischem Stillstand, der 1941 und 1944 je drei Monate mit Rheumatismus im Krankenhaus gelegen hatte. WEYENETH schildert einen Fall, bei dem nur noch vereinzelte abortive Spermatogonien bei der Biopsie zu sehen waren. Hier war die Anamnese folgendermaßen: 1917 Scharlach, 1930 Nephrektomie wegen infizierter Steinniere, 1940 schwere Pneumonie (hohe Sulfonamiddosen), 1943 Typhus in Afrika. Ein weiterer Patient von WEYENETH hatte eine Parotitis epidemica durchgemacht, der eine Orchitis bilat. folgte. Bei diesen Spermiogenesehemmungen als Folge entzündlicher Veränderungen ist noch zu bemerken, daß eine Hodenentzündung klinisch nicht immer hervortreten muß. Der Prozeß kann sich un bemerkt einstellen (WEYENETH). WEYENETH bestätigt ferner, daß bei einem seiner Patienten mit generalisierter peritubulärer Fibrose früher einmal eine Operation wegen doppelseitiger Hernie und bestehender linksseitiger Varicocele vorgenommen worden war. Sofort nach diesem damaligen Eingriff stellte sich beiderseitig eine starke Hodenschwellung ein, die während vier Wochen andauerte und dann allmählich wieder zurückging.

Inwieweit die in diesen Anamnesen mitangeführten Krankheiten auch als mögliche Ursache für einen Spermiogenesestopp in Betracht kommen, sei noch dahingestellt. Es ist hier noch nicht einmal geklärt, ob in diesen Fällen überhaupt die Spermiogenesehemmung durch diese Krankheiten hervorgerufen wurde. Da nun aber von den Patienten diese einzigen Tatsachen in der Anamnese angegeben sind, müssen sie evtl. auch in Beziehung zu der bestehenden Infertilität gebracht werden.

b) äußerer Habitus

Bei der klinischen Untersuchung spielen Inspektion und Palpation eine überragende Rolle, wobei neben der Beurteilung des äußeren Habitus das äußere und innere Genitale, d.h. also Penis, Skrotum, Testes, Nebenhoden, Prostata und Bläschendrüse eingehende Beachtung finden müssen (NOWAKOWSKI). NOWAKOWSKI schlägt zur Feststellung der Skelettreife bei jugendlichen Patienten auch noch einfache Röntgenuntersuchungen des Skeletts vor (meist genügt eine Aufnahme der Hand- oder Unterarmknochen). Der normale Hoden ist hart und elastisch (MÖNCH). Bei weichen Hoden ist immer eine gestörte Spermiogenese zu erwarten. Leider läßt sich aber diese Regel nicht umkehren, da bei stark gestörter Spermiogenese ganz normale Hodenkonsistenz vorhanden sein kann. Zu beachten ist auch noch, daß die Hodengröße sehr variabel ist und besonders die so häufigen Hydrocelen eine normale Größe und Konsistenz der Hoden vortäuschen können (DOEPFMER).

Bei der Betrachtung des äußeren Habitus der Kranken mit Spermiogenesestopp oder mit Spermiogenesehemmung ergeben sich nur sehr wenige Anhaltspunkte für eine Diagnosestellung.

Nach DOEPFMER lassen sich bei der klinischen Untersuchung nachweisbare Veränderungen der Körpergestalt oder der Behaarung nur bei einem Androgenausfall, nicht jedoch bei Störungen der Spermiogenese erkennen. Auch ENGLE konnte unter all seinen Patienten mit spermiogenetischem Stillstand keine Beeinträchtigung der sekundären Geschlechtsmerkmale beobachten, da unter diesen Kranken kein einziger Fall mit unterentwickelter Hypophyse oder unterentwickelter Schilddrüse zu finden war.

WEYENETH allerdings bemerkte, daß bei der generalisierten peritubulären Fibrose die Hoden meist etwas verkleinert sind und eine erhöhte Konsistenz aufweisen. Ebenso fand er das Hodenvolumen beim Spermiogenesestopp öfter leicht reduziert.

c) Spermauntersuchung

Die Untersuchung des Spermas nach Menge, nach Beschaffenheit und auch nach chemischer Zusammensetzung erfolgt durch das Differentialspermiogramm. In der nun folgenden Tabelle geben MacLEOD und GOLD eine Beurteilung des Ejakulats mit Durchschnittswerten und mit unteren Grenzwerten der Norm, die für eine Fertilitätschance von Bedeutung sind.

	Zahl der Spermien Mill/ccm	M o t i l i t ä t		Morphologie normalge- formte Sper- mien in %	Zellen der Samenrei- fungsreihe in %
		Quantität in %	Qualität in Graden ^x		
Durchschnitts- werte	40-120	77-95	3-4	75-90	1-2
gut	über 40	über 60	3-4	über 80	1-2
ausreichend	20-40	40-60	3	60-80	2
schlecht	unter 20	unter 40	unter 2	unter 60	über 2
untere Grenz- werte der Norm	20	40	2	60	2

(x=Gradeinteilung der Qualität der Bewegung nach MacLEOD und GOLD)

Die chemische Analyse des Spermas betrifft vor allen Dingen den Gehalt an Fructose, dessen Höhe unmittelbar von der Testosteronbildung abhängt.

Mit dem erstmals von MICHAEL und JOEL angegebenen Spermio cytogramm werden besonders Störungen der Spermio gene nachgewiesen. Für die Herstellung des Cytogramms wird das Sediment des Ejakulats nach zweimaligem, 5 min. dau erndem Auswaschen mit Ringerlösung auf einem Objektträger wie ein Blutaussstrich ausgestrichen. Dann färbt man am be sten mit einer Farblösung nach WRIGHT. Bei dieser Methode wirken sowohl die Farblösung allein als auch das Farb-Aqua dest.-Gemisch jeweils 4 min. lang ein (DOEPFNER). Einge schränkt wird der Wert dieser wichtigen Untersuchungsmetho-

de nur dadurch, daß die Zellen der Samenreifungsreihe und die anderen Zellen im Ejakulat oft sehr schwierig zu differenzieren sind (DOEPFNER).

SIMMONS stellte fest, daß bei spermiogenetischem Stillstand und Hypospermiogenese nicht voraus gesagt werden kann, welche Spermienzahlen im Ejakulat vorliegen, während man bei progressiver Tubularsklerose annehmen kann, daß das Ejakulat azoospermisch ist oder unter 20 Mill. Spermien/ccm enthält. HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON fanden beim Spermiogenesestopp gewöhnlich Spermienzahlen unter 1 Mill./ccm, sie hatten jedoch auch Zählungen bis zu 22 Mill./ccm. Auch ENGLE zählte bei einem seiner Patienten mit Spermiogenesestopp 1 Mill./ccm bei nicht normalen Zellformen. Nach ihm kann diese Affektion allerdings auch den gesamten Hoden befallen und sich klinisch in einer Azoospermie äußern. Bei den Fällen von SIMMONS, die man zu diesem Krankheitsbild rechnet, fanden sich Spermienzahlen von 1 Mill., in drei Fällen sogar bis zu 60 Mill./ccm im Ejakulat. WEYENETH bemerkt dazu, daß sich jedoch der spermiogenetische Stillstand immer in einer Azoospermie äußere.

Abschließend muß also festgestellt werden, daß der Spermabefund beim Spermiogenesestopp sehr unterschiedlich ist. Es finden sich Azoospermien neben Spermienzahlen bis zu 60 Mill./ccm. Der häufigste Befund scheint allerdings bei 1 Mill./ccm zu liegen.

d) Gonadotropinausscheidung

Bei den Hormonuntersuchungen im Urin werden die 17-Ketosteroide und die Gonadotropine (wahrscheinlich vorwiegend follikelstimulierendes Hormon) bestimmt.

Bei dem Nachweis der 17-Ketosteroide nach ZIMMERMANN muß berücksichtigt werden, daß nach JORES $\frac{2}{3}$ der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide aus den Nebennieren und nur $\frac{1}{3}$ aus dem Hoden stammen. Diese Untersuchungsmethode stellt daher zur Erfassung von Hodenschäden ein relativ

grobes Verfahren dar. Die sehr wichtige und aufschlußreiche Trennung der 17-Ketosteroide in α - und β -Fraktionen und auch in weitere Fraktionen läßt sich zur Zeit als Routineuntersuchung noch nicht durchführen (DOEPFMER).

Zur Gonadotropinbestimmung werden die im Urin weitgehend unverändert ausgeschiedenen gonadotropen Substanzen quantitativ durch eine komplizierte biologische Methode erfaßt. Für diese Untersuchung wird der chemisch aufbereitete Urin infantilen, weiblichen weißen Mäusen subcutan injiziert und die Größenveränderungen des Uterus als Maßstab für die Menge der ausgeschiedenen gonadotropen Substanzen gewertet. Diese Methode weist selbst bei exakterster Durchführung nach JORES eine Fehlerquelle von 25% auf und vermag insbesondere geringfügige Schäden nicht zu erfassen (DOEPFMER).

ENGLE fand bei einigen Fällen von spermiogenetischem Stillstand die Gonadotropinausscheidung normal. Ebenso waren bei allen Patienten von SNIFFEN, HOWARD und SIMMONS die 17-Ketosteroide und die follikelstimulierenden Hormone normal. Nach WEYENETH entsprechen auch bei den Spermiogenesehemmungen die 17-Ketosteroide und die Gonadotropine der Norm.

Da in all den Betrachtungen der Hormonausscheidung im Urin fast alle Untersucher ziemlich normale Werte für die 17-Ketosteroide wie auch für die Gonadotropine fanden, lassen sich etwaige besondere Hinweise zur Diagnose des Spermiogenesestopps, bzw. der Spermiogenesehemmungen durch hormonale Untersuchungen nicht entnehmen.

IV) H i s t o l o g i s c h e s B i l d

Eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden, die beim Spermiogenesestopp, bzw. bei der Spermiogenesehemmung zu einer genauen Darstellung des histologischen Bildes führt, ist die Hodenbiopsie.

Die Bedeutung der Hodenbiopsie wurde offenbar unabhängig voneinander von HOTCHKISS 1939, von CHARNY 1940, von

LANE-ROBERTS und Mitarbeitern 1940 und von JOEL 1942 erkannt. Eine umfassende Darstellung erfährt diese Methode in der Monographie von WEYENETH und in den Arbeiten von FÜLLER und HEINKE, ENGLE, CHARNY, NELSON und SIMMONS.

Die Hodenbiopsie stellt einen sehr einfachen, risikolosen chirurgischen Eingriff dar. In Lokalanästhesie wird nach Durchtrennung der Skrotalhaut und der Hodenhüllen ein linsengroßes Hodenparenchymstück entnommen. Die Hodenbiopsie ist kontraindiziert bei Verdacht auf Hoden- und Adnex-tuberkulose, bei anderen Infektionskrankheiten und bei Krankheiten, die mit einem verzögerten Wundheilungsverlauf einhergehen. Der Wert dieses Verfahrens wird nicht dadurch gemindert, daß nur ein hirsekorn- bis linsengroßes, aus irgend einem Teile des Hodens entferntes Parenchymstück entnommen wird. Serienschnitte und Entnahmen von verschiedenen Teilen des Hodens bei Männern von 20-45 Jahren zeigten in der Regel gleiche histologische Bilder. Die von OBERNDORFER an Leichen beobachteten Ruhezonon oder sog. physiologischen Atrophien kommen fast nur bei älteren Männern und in sehr kleinen Arealen vor. Stark abweichende histologische Befunde im gleichen Hoden finden sich nach Infarkten und ganz selten nach Infektionskrankheiten (DOEPFMER). Da oft erhebliche histologische Unterschiede zwischen beiden Hoden nachweisbar sind, erscheint die Biopsie nur dann sinnvoll, wenn sie beidseitig durchgeführt wird (DOEPFMER, SEIPP und WEYENETH).

In der deutschen Literatur weist nur BOEMINGHAUS auf Komplikationen bei Hodenbiopsien hin. In der französischen Literatur spricht sich BAYLE gegen die Hodenbiopsie aus, da die durch den Eingriff gesetzten leichten, manchmal längere Zeit fortdauernden Blutungen im Gebiete der Tubuli in das Rete testis eindringen und die Kanäle durch feinste Fibrindepots obliterieren können. Diesen vereinzelt ablehnenden Urteilen stehen die großen, weitgehend komplikationsfreien Untersuchungsreihen von CHARNY, SIMMONS, WEYENETH, NELSON, FÜLLER und HEINKE gegenüber. Nach den Erfahrungen von DOEPFMER an 120 Hodenbiopsien, die fast immer ambulant und ohne prophylaktische Antibiotikaverabreichung durchge-

führt wurden, zeigten sich nur dreimal geringgradige, nach wenigen Tagen abklingende Hodenschwellungen. Bei seinen Nachuntersuchungen der Patienten mit temporären Oligospermien ergaben sich nach den Biopsien keine verminderten Spermienzahlen.

Die Hodenbiopsie unterscheidet sich grundsätzlich von der erstmals von POSNER und HUHNER angegebenen Technik der Hodenpunktion, die wegen ihres begrenzten diagnostischen Wertes und besonders wegen der Gefährlichkeit und Schmerzhaftigkeit abzulehnen ist. Selbst bei einem positiven Spermiennachweis kann mit dieser Methode nichts über den Grad der Spermiogenese ausgesagt werden. Nach WEYENETH kann man bei der Punktion selbst mit einer Nadel groben Kalibers einen Ort ohne spermiogenetische Aktivität treffen, da sich nicht alle Tubuli des Hodens in kleinen Arealen in dem gleichen Punktionszustand befinden und zu einer Beurteilung mindestens mehrere Tubuli erforderlich sind.

Neben der technisch einfachen und gefahrlosen Biopsie mit Excision von Parenchymstücken wurde von WEISMANN, CHRISTIANSEN, PALMER und KIEFER zur Biopsie ein Troikart oder ein Rotationstrepán vorgeschlagen.

Eine ähnliche Methode empfahlen STOLL und Mitarbeiter mit einem Stanzverfahren. Bei dieser Punktionsmethode sind gegebenenfalls Blutungen nicht sicher zu beherrschen und Schädigungen des Hodenparenchyms durch Druck und Quetschungen zu befürchten.

Will man nun den Spermiogenesestopp histologisch diagnostizieren, so muß zunächst noch einmal hervorgehoben werden, daß es oft sehr schwierig und manchmal gar nicht möglich ist, auch in der Hodenbiopsie einen deutlichen Unterschied zwischen Spermiogenesestopp und Spermiogenesehemmung zu erkennen.

Im nun folgenden Teil soll aber trotzdem der Versuch unternommen werden, diese beiden Krankheitsbilder wenigstens annähernd voneinander abzugrenzen.

a) beim Spermiogenesestopp

In den Beobachtungen von NELSON, WEYENETH, SNIFFEN, HOWARD, SIMMONS und ENGLE zeigen die histologischen Befunde beim Spermiogenesestopp folgende Besonderheiten: die Tubuli haben normale Größe und Konfiguration. Es finden sich keine Fibrose und keine "arterielle Degeneration" (ENGLE), nach NELSON kann im Zwischengewebe manchmal eine ungewöhnliche Zahl von kollagenen Fibrillen auftreten. Die Spermatogonien sind häufig und besitzen keine atypischen Zeichen. Die primären Spermatocyten sind zahlenmäßig ebenfalls häufig vorhanden und weisen keine Atypien auf. Als charakteristisches Merkmal finden sich viele Mitosen im Stadium der Spermatocyten I (in normalen Hoden sind mitotische Teilungsfiguren sehr selten zu sehen). Die Lumina der Kanälchen sind angefüllt mit abgestoßenen Spermatocyten oder mit Zelldetritus.

Ein Fall von DOEPFNER zeigte ein vermindertes Kaliber der Hodenkanälchen. Es fanden sich erheblich reduzierte, dunkel-ovalärkernige, vorwiegend undifferenziert erscheinende Elemente. Zahlreiche basale Zellen enthielten Glycoproteid. Die Sertoli-Zellen waren relativ vermehrt. In den Lumina fanden sich bei dieser Biopsie vorwiegend fädig-netzige basophile Eiweißmassen. Die Basalmembran war nur stellenweise erkennbar. Das Interstitium war arm an Leydigzellen. In Übereinstimmung mit den anderen Autoren konnte auch hier keine peritubuläre Fibrose festgestellt werden.

Ein Stillstand der Spermiogenese kann nach KEETEL, BUNGE, BRADBURY und NELSON in jedem Entwicklungsstadium vorkommen, sogar in dem Stadium, ehe Spermatogonien gebildet werden. Dann sind histologisch nur noch Sertoli-Zellen zu sehen, die wie Radspeichen angeordnet sind. Die Leydigzellen können dabei vermindert oder vermehrt vorkommen.

Manchmal scheint die Spermiogenese anzuhalten, nachdem die Spermatiden gebildet worden sind. In diesem Sinne kann die Erscheinung als spermiogenetischer Stillstand im Stadium der Spermatiden gedeutet werden. Die unreifen Samenzellen im Lumen sind dabei regelmäßiger angeordnet als bei

frühzeitiger Abstopfung, aber sie lassen doch eine Organisation vermissen. Solche Zellen zeigen keine Zeichen von Nekrose oder Kernpyknose, deshalb können sie auch nicht als abgestoßen betrachtet werden. Man hat den Eindruck, daß die Spermiogenese aktiv, aber abwegig und unproduktiv ist, während man sie beim Spermiogenesestopp in früheren Entwicklungsstadien als verzögert oder unentschieden bezeichnen kann (HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON).

HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON unterscheiden bei dem spermiogenetischen Stillstand einen vollständigen, einen unvollständigen und einen partiellen Stopp. Beim vollständigen Stopp wird kein Stadium jenseits der primären Spermatocyten beobachtet, während beim unvollständigen die Minderheit der Tubuli alle Stadien der Spermiogenese zeigt. Beim partiellen Stillstand findet sich in der Mehrzahl der Tubuli ein Spermiogenesestopp, andere Kanälchen zeigen andere Defekte, so z.B. Auflösung, Abschilferung oder Zellvermehrung.

Die Tubuli der Samenkanälchen weisen bei einer Zellvermehrung nach HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON mehr Zellen als normal auf; die Lumina der Tubuli sind dabei meist mit Zellen angefüllt. In den frühen Stadien scheint die Spermiogenese normal vor sich zu gehen. Spermatogonien und primäre Spermatocyten sind reichlich; sekundäre Spermatocyten und Spermatiden sind überreichlich, sie sind bis in das Lumen hinein vorgedrungen. Reifung zu Spermatozoen ist in manchen Biopsien vorherrschend, in anderen nicht oder nur in einigen Tubuli. Man kann diese Zellvermehrung auch in Biopsien von normalen Individuen mit Samenzelldefekten finden, ebenso kann sie bei Peritubularfibrose vorkommen.

HELLER, PAULSON, MORTIMORE, JUNCK und NELSON fanden den Spermiogenesestopp auch einmal teilweise im Stadium der sekundären Spermatocyten und teilweise im Stadium der Spermatiden.

b) bei den Spermiogenesehemmungen

Bei den Spermiogenesehemmungen kommt es zu den verschiedensten histologischen Bildern. Man findet alle Übergangsformen von den Stadien, in denen die Spermiogenese noch teilweise erhalten ist, bis zu den Stadien, wo sie durch die allmählich fortschreitende Fibrose völlig gehemmt wird.

Man kann nach OVERZIER in Anlehnung an GOETTE, OBERNDORFER, SCHINZ und SLOTOPOLSKY fünf Stadien der Spermiogenesehemmung unterscheiden:

1. Stadium: leichteste Schädigung, bedingt durch eine Hemmung der Entwicklung. Praespermiden und Spermatiden sind daher scheinbar vermehrt.
2. Stadium: Spermatiden und Praespermiden werden abgestoßen. Sie bilden im Lumen der Samenkanälchen Riesenzellformen. Es finden sich Symplasmen, die oft massenhaft Spermienköpfe enthalten.
3. Stadium: auch die Spermatocyten I sind betroffen und beteiligen sich an der Verklumpung.
4. Stadium: die Spermatocyten sind verschwunden. Die Spermatogonien zeigen Kernpyknose.
5. Stadium: die Samenkanälchen sind verschlossen.

Etwa vom zweiten Stadium ab wird das Lumen der Samenkanälchen kleiner, dann faltet sich die Membrana propria und degeneriert schließlich hyalin.

Bei einem Fall von DOEPFNER mit Spermiogenesehemmung I. und II. Grades waren die Hodenkanälchen von normaler Größe in lockerem, unauffälligem Interstitium ohne erkennbare Abwegigkeit an den Leydigzellen. Die Spermatogonien, Spermatocyten I und II waren reichlich und geordnet vorhanden, dagegen schienen die ausgereiften Spermien vermindert. Man sah keine Zeichen von Tubulusatrophie oder peritubulärer Fibrose.

V) D i a g n o s e

Bei allen mit einer Aspermie, einer Azoospermie oder einer hochgradigen Oligospermie einhergehenden Fertilitätsstörungen müssen zur Durchführung einer exakten Diagnose folgende Untersuchungen gefordert werden: 1. Aufnahme der Anamnese, 2. der klinische Befund, 3. das Spermatogramm und das Spermio cytogramm, 4. die Hodenbiopsie, 5. die Ausscheidung der Hormone im Urin (17-Ketosteroide und FSH), 6. gegebenenfalls die röntgeneologische Darstellung der samenabführenden Wege (DOEPFMER).

DOEPFMER betont nachdrücklich, daß die Aufnahme der Anamnese, die Erhebung des klinischen Befundes und die Anfertigung des Spermatogramms allein für eine exakte Diagnose nicht ausreichend sind. Alle pathologischen Begriffe, die für die Veränderungen des Spermatogramms gebraucht werden, wie Kryptospermie, Asthenospermie, Teratospermie, Nekrospermie, Hypozoospermie, Aspermie, Azoospermie usw., können in der Regel keine Aussage über die Diagnose geben. Mit diesen Begriffen kann meist nicht einmal unterschieden werden, ob eine Schädigung der Spermiogenese oder der samenabführenden Wege vorliegt. Auch der klinische Befund gibt bei den Störungen der Fertilität des Mannes nur in den seltensten Fällen einen sicheren Hinweis für eine genaue Diagnose (DOEPFMER).

Für die Diagnose des Spermiogenesestopps läßt sich aus der Betrachtung des äußeren Habitus nur sehr wenig entnehmen. ENGLE und DOEPFMER konnten keine Beeinträchtigung der sekundären Geschlechtsmerkmale feststellen. Nur WEYENETH beschrieb einige Fälle von spermiogenetischem Stillstand, bei denen er das Hodenvolumen immer leicht reduziert fand.

Der Sperma befund ist beim Stillstand der Spermiogenese sehr unterschiedlich. Man findet im Spermio cytogramm oft Azoospermien, manchmal auch Spermienzahlen bis zu 60 Mill. pro ccm. Am häufigsten liegt allerdings eine Oligospermie mit Spermienzahlen bis zu 1 Mill./ccm vor. Da jedoch beim Spermiogenesestopp aus all diesen Sperma befunden kein ausreichend verwertbares Ergebnis zu entnehmen ist, ist die

Spermauntersuchung als solche für eine wirklich exakte Diagnose unzulänglich und von geringerer Bedeutung.

Die Gonadotropinausscheidung und die 17-Ketosteroide im Harn zeigen beim Spermiogenesestopp immer ein normales Bild.

Da aus all den vorher beschriebenen Untersuchungsmethoden keine sichere Diagnose gestellt werden kann, ist nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen nur dann eine exakte Diagnosestellung des Spermiogenesestopps möglich, wenn eine Hodenbiopsie durchgeführt wird.

Obwohl das histologische Untersuchungsergebnis bei den Spermiogenesehemmungen sehr verschiedenartig ist, läßt sich auch hier eine genaue Diagnose nur durch eine Hodenbiopsie stellen.

Der äußere Habitus ist auch bei den Spermiogenesehemmungen unverändert. Nur bei generalisierter peritubulärer Fibrose fand WEYENETH die Hoden meist etwas verkleinert und von erhöhter Konsistenz. Der Untersuchungsbefund aus dem Spermiogramm zeigt entweder eine Azoospermie oder eine hochgradige Oligospermie. Bei der Ausscheidung der Gonadotropine und 17-Ketosteroide finden sich auch bei den Hemmungen der Spermiogenese normale Werte.

VI) P r o g n o s e

Die Prognose des spermiogenetischen Stillstandes ist nach dem neueren Stand der Forschung noch sehr umstritten. Viele Autoren behaupten sogar, daß der Spermiogenesestopp auf keine therapeutischen Maßnahmen anspricht, da es sich nach WEYENETH bei diesem Krankheitsbild meist um eine konstitutionelle Störung in der germinalen Zelle selbst handelt. Keinesfalls nützen Gonadotropine zur Behandlung des Spermiogenesestopps, weil überhaupt keine endokrine Störung der Spermiogenese vorliegt.

Bei den Spermiogenesehemmungen ist die Prognose nur günstig, solange im histologischen Bild noch Spermatogonien aufgefunden werden. Ist der größte Teil der Hodenka-

nälchen ausschließlich mit Sertoli-Zellen ausgekleidet, sind die Heilungsaussichten schlecht. Eine absolut aussichtslose Prognose besteht auch immer dann, wenn sich schon eine peritubuläre Fibrose ausgebildet hat.

VII) Ätiologie

Die Frage nach der Ätiologie des Stillstands, bzw. der Hemmung der Spermiogenese ist bis heute in all ihren Punkten noch weitgehend ungeklärt und baut größtenteils nur auf Theorien auf. Wissenschaftliche Betrachtungen hierzu gehen von der Überlegung aus, ob es sich bei diesen beiden so nahe verwandten Krankheitsbildern 1. um angeborene oder um erworbene Krankheiten handelt und 2. ob die Störung, bzw. die Schädlichkeit, die zu diesen Störungen der Spermiogenese führte, in ihrem Ursprung prae- oder postpuberal zu suchen ist.

Für die Ätiologie des Spermiogenesestopps finden in erster Linie die genetischen Faktoren größte Beachtung, da sie in der Literatur öfter angeführt werden als die Veränderungen unbekannter Ätiologie in den Samenzellen (mögliche weitere Ursache).

Weitere Beispiele, die als ätiologische Faktoren mit dem Spermiogenesestopp ebenso in Beziehung gebracht werden könnten, bisweilen aber mehr zu den Spermiogenesehemmungen überleiten, sind außer Infektionskrankheiten, Temperatureinflüssen und chron. Ekzemen oder Tumoren auch psychische Einflüsse, Vitaminmangel, Alkohol- und Nikotinabusus, ferner Medikamente, radioaktive Strahlen und Ultraschall.

Über die Pathogenese und Ätiologie der primären Spermiogenesehemmungen wissen wir gleichfalls sehr wenig, da in der Regel die Anamnese wegen Fehlens früherer Vergleichsmöglichkeiten unergiebig ist (DOEPFMER). TYLER und SINGHER weisen darauf hin, daß bei 94 von 211 subfertilen Männern kein sicherer ätiologischer Faktor gefunden wurde. MICHELSON und MICHELSON konnten nur bei 86 von 519 Patienten die Ur-

sache der Subfertilität klären. Sicher sind die Hoden speziell während der Entwicklung zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr auf die verschiedensten Toxine, Unterernährung, Strahlen- und Wärmeschädigungen besonders anfällig (DOEPFNER).

a) genetische Faktoren

An der Entstehung des Spermiogenesestopps sind hauptsächlich genetische Faktoren beteiligt. SNIFFEN, HOWARD und SIMMONS untersuchten zwei Brüder, die die gleichen Veränderungen der Hoden aufwiesen. Beide waren verheiratet und hatten keine Nachkommenschaft, und Spermien waren in ihrem Ejakulat niemals gefunden worden. Beide zeigten eine Spermiogenese bis zu den Spermatiden: Eine Umwandlung in Spermien fehlte aber gänzlich.

In Beziehung zu diesen Befunden lassen sich auch ähnliche Aufzeichnungen NORDLANDERS verwerten. Er hatte einige Patienten, bei denen außer einer geringgradigen Veränderung der Konsistenz der Hoden keine anamnестischen oder klinischen Abnormalitäten zur Deutung der Abwesenheit der Spermien zu erkennen waren. Die Hodenbiopsien zeigten Anzeichen einer beginnenden Spermiendifferenzierung, normal entwickelte Spermien oder Reste eines Entzündungsprozesses waren jedoch nicht zu sehen. Viele seiner Patienten kamen aus Familien, die auf einsamen Inseln oder in weit voneinander entfernten und von der Außenwelt abgeschlossenen Dörfern lebten. In diesen Gebieten kam es häufig zu Inzucht, und oft fand man infertile Brüder. Mit NORDLANDER könnte man dies als Erklärung dafür ansehen, warum Familien, in denen Inzucht die Regel ist, "aussterben".

b) Veränderungen unbekannter Ätiologie in den Samenzellen

Der Spermiogenesestopp stellt nach ENGLE eine wahre Mangelkrankheit dar. Es fehlt an Zellbestandteilen, vielleicht an Ribonucleinsäure oder an Desoxyribonucleinsäure. Irgend ein Faktor stört den Mechanismus der Mitose. Es

bleibt nur die Frage bestehen, ob es sich dabei um einen Intrinsic- oder um einen Extrinsicfaktor handelt. Wäre das letztere der Fall, so könnte der Spermiogenesestopp evtl. durch ein Hormon oder ein einfaches Spezificum, wie z.B. Vitamin B₁₂, das bei der Behandlung der perniziösen Anämie Verwendung findet, geheilt werden.

Entsprechend den von DUNN und seinen Schülern durchgeführten cytogenetischen Forschungen an der männlichen Maus könnte auch die Möglichkeit bestehen, daß ein bestimmtes, zu einem bestimmten Chromosom gehöriges Gen zu Defekten der Samenbildung führen kann. Diese Defekte könnten das Ergebnis einer vorangegangenen Schädlichkeit sein, welche mit irreversiblen Veränderungen der spermiogenetischen Aktivität einhergeht. Nach SNIFFEN besteht nämlich eine ähnliche Situation im Knochenmark. Verschiedene toxische Substanzen unterdrücken die Aktivität des Marks und es entwickelt sich daraus eine Anämie. Arbeiter, die Benzol ausgesetzt sind, können z.B. eine schwer zu behandelnde Anämie bekommen, bei der das Mark dieser Patienten aplastisch oder abnormal ist. Diese irreparable Erkrankung im Knochenmark besteht oft längere Jahre hindurch, wenn auch der Kranke nicht mehr dem Stoff ausgesetzt ist. In dieser Zeit ist oft das Benzol schon lange aus dem Körper ausgeschieden worden.

Nach den Ausführungen WEYENETHs könnte aber auch eine Störung in dem so komplizierten Mechanismus der chromatischen Reduktion vorliegen (Stadium der Synapse, Störung der Metaphase), wobei das erste Stadium der Zellreifung schwer geschädigt wird. Vielleicht ist auch eine Störung in den Sertoli-Zellen zu suchen, deren morphologische Veränderungen uns aber in diesem Fall noch entgehen.

c) Gonadotropinmangel

WEYENETH führt den Spermiogenesestopp auf einen Gonadotropinmangel zurück, da er fälschlicherweise dieses Syndrom mit dem histologischen Bild, welches sich bei hypophysectomierten Ratten findet, vergleicht. Bei diesen hypophy-

sektomierten Ratten können nämlich noch Spermatocyten I vorhanden sein, sogar gelegentlich mit mitotischen Teilungsfiguren (SMITH). Es wird aber beim Krankheitsbild des spermiogenetischen Stillstandes im Urin niemals ein Gonadotropinmangel festgestellt (ENGLE, SNIFFEN, HOWARD, SIMMONS u.a.). Selbst der histologische Befund bei der Entfernung der Hypophyse von Rhesusaffen sieht schon ganz anders aus. Hier ist die Atrophie des Hodens viel stärker ausgeprägt. Die Tubuli verlieren alle spermiogenetischen Zellen außer einzelnen Spermatogonien und einigen verkümmerten Spermatocyten (SMITH). Den gleichen Zustand wie bei den hypophysektomierten Rhesusaffen sieht man auch immer bei Knaben, die noch andere Störungen infolge der Unterentwicklung der Hypophyse aufweisen. Bei Patienten mit Spermiogenesestopp findet man jedoch niemals eine unterentwickelte Hypophyse oder irgendwelche Zeichen, die für eine solche Unterentwicklung sprächen, so daß der Gonadotropinmangel als ätiologischer Faktor für den Spermiogenesestopp ausscheidet.

d) Infektionskrankheiten

Unter den Infektionskrankheiten wird der Mumps als auslösende Ursache für Tubulusschäden verschieden schweren Grades unterschiedlich beurteilt. WEYENETH behauptet, daß die Parotitis epidemica als ätiologischer Faktor in der Infertilitätsfrage wahrscheinlich überschätzt wird. Er selbst fand unter 300 infertilen Männern in der Anamnese nur 14mal eine Parotitis epidemica. Von diesen Patienten zeigten 12 jedoch eine schwere Hodenatrophie mit Aspermie. WEYENETH nimmt daher an, daß höchstensfalls 3% der Parotitisfälle eine beidseitige Orchitis verursachen. Im Gegensatz dazu behauptet NIKOLOWSKI auf Grund seines eigenen Krankengutes, daß die Bedeutung der Parotitis epidemica für eine Beeinträchtigung der Potentia generandi keinesfalls bagatellisiert werden sollte. Nach ihm kann es durch eine Parotitis sowohl zu Nebenhoden- als auch zu Hodenschädigungen kommen, und daraus kann eine mehr oder weniger hochgradige und zwar dauernde Störung der Spermiogenese entstehen.

BALLEW und MASTERS berichten, daß die Orchitis erst auf der einen und einige Tage später auf der anderen Seite einsetzen kann. Ebenso kann sie auch auf der der kranken Parotis entgegengesetzten Seite vorkommen. Die nachfolgende Hodenatrophie tritt erst ganz allmählich auf. BALLEW und MASTERS nennen eine Zeitgrenze von 6 Jahren. Nach ihnen ist bei einer Mumpsinfektion in 15-20% der Fälle mit einer Hodenbeteiligung zu rechnen. Sie fanden ferner unter 79 sterilen Ehepaaren, bei denen Mumps vorausgegangen war, 19 Männer, die eine Orchitis gehabt hatten. Bei all diesen Patienten waren die Hoden mehr oder weniger atrophisch und 11 der Kranken hatten eine Azoospermie. Nach BALLEW und MASTERS kann auch bei anscheinend nur einseitiger Orchitis die Spermiogenese im anscheinend gesunden, nicht atrophischen Hoden gestört sein.

Außer der Parotitis epidemica können nach OBÉ noch folgende andere Krankheiten zu einer Beeinträchtigung der Spermiogenese führen: Tuberkulose, ausgedehnte Bronchiektasen, schwere, vorwiegend kongenitale Herzkrankheiten, chron. Nephritis, chron. Pyelonephritis, Cystennieren und Lebercirrhosen. NIKOLOWSKI führt außerdem noch Brucellosen, Fleckfieber, Abdominaltyphus und Malaria an. Besondere Beachtung verdient dabei, daß meist doppelseitige Veränderungen resultieren, auch wenn in der akuten Phase nur einseitige Krankheitszeichen vorhanden zu sein scheinen (MICHELSON).

MacLEOD und GOLD behaupten sogar, daß durch relativ gering ausgeprägte Krankheiten, wie Erkältung oder Streptokokkenangina, welche eigentlich keine Bettruhe erfordern, die Samenqualität stark herabgesetzt werden kann. Sie untersuchten zwei Fälle von Windpocken und einen Fall von schwerer Staphylokokkenpneumonie und fanden bei allen Patienten eine schwere Depression der Spermienzahlen bis auf das Niveau der Infertilen. Nach einiger Zeit stellte sich in allen Fällen die alte Samenqualität spontan wieder her. Die niedrigste Samenzahl fand sich immer 40 Tage nach Beginn des akuten Krankheitsstadiums, jedoch die Erholungsphase war bei beiden Krankheiten verschieden, 35-40 Tage

bei Windpocken und 55 Tage bei Pneumonie. Es handelt sich also hierbei um eine vorübergehende Störung der Spermiogenese von nur kurzer Dauer.

e) Temperatureinflüsse

Die Spermiogenese ist ein extrem temperaturempfindlicher Vorgang. An Freiwilligen wurde gezeigt, daß die Erzeugung von Fiebertemperaturen beim Menschen zu einer Störung der Spermiogenese führt. Die Spermatozoen werden bei einer Temperatur von 42°C vernichtet, erweisen sich aber widerstandsfähig gegenüber Temperaturen unter 0°C (CERNEA). Nach SANDLER verursachten Applikationen von Eisstückchen in die Hoden von Ratten keine Reduktion der Spermienzahlen, sondern nur eine Änderung der Morphologie der Spermien.

DAVIDSON rechnet Regulationsstörungen der Hodentemperatur zu den häufigsten Ursachen der Spermiogenesehemmung. Auch länger dauernde, nur geringfügige Erhöhung der optimalen Temperatur führt zu Degenerationsprozessen, die auf alle Tubuli fortschreiten können (Unfruchtbarwerden der Europäer in den Tropen) (KAISER). Das Tragen eines Suspensoriums, das nach MÖNCH das Skrotum seiner Wärmeregulierungsarbeit beraubt, kann schädlich sein, besonders wenn es bei schwerer körperlicher Anstrengung dauernd getragen wird. Ebenso stellt die neuerliche Mode, Unterwäsche vom "Jockey-Typ" zu tragen, ein ernstes Problem dar (DAVIDSON).

Auch Varicocelen können die Temperaturregulation im Hoden stören. Bewegen sich die Hoden vom Körper weg, um in niedrigere Temperaturzonen zu kommen, so gehen die Varicocelen mit und halten dadurch die Hoden doch auf Körpertemperatur (DAVIDSON). Es gibt aber trotzdem sehr viele Männer, die Varicocelen haben oder Suspensorien tragen und doch fertil sind. Nach DAVIDSON handelt es sich dabei sicherlich um sehr fertile Männer, die diese Schäden ertragen können, ohne daß ihre Samenzahl unter die normalen Grenzen fällt.

Die Infertilität bei manchen Hochofenarbeitern wird nach OBÉ ebenso auf die diese Männer umgebende Temperatur

zurückgeführt. Außerdem beruht die Spermiogenesehemmung bei unvollständigem Descensus testis auf einer Störung der Temperaturregulation (DAVIDSON). Auch ungenügend im Skrotum fixierte Testes, die besonders bei fetten Individuen zeitweise leicht in den Inguinalkanal zurückgleiten, können dabei durch Temperaturerhöhung in ihrer Spermiogenese geschädigt werden.

Im Tierversuch wurde ebenfalls eine Störung der Spermiogenese durch eine Erhöhung der Temperatur nachgewiesen. Im Versuch brachte DAVIDSON die Hoden von Ratten in Körpertemperatur, worauf die Spermiogenese sofort erlosch. Kurze Aussetzung in hohe Temperaturen, z.B. in heiße Bäder, hatten keinen schädigenden Einfluß. Nach DAVIDSON ergibt sich also, daß erst eine längere Wärmeeinwirkung zu einer Störung der Spermiogenese führt.

f) chron. Ekzeme oder Tumoren

Im Zusammenhang mit der Temperaturregulation müssen auch die chron. Ekzeme oder Tumoren des Skrotums erwähnt werden. Denn diese Krankheiten können nach DOEPFNER ebenfalls eine Spermiogenesehemmung hervorrufen. DOEPFNER beobachtete einen Patienten mit einer histologisch gesicherten hochgradigen Spermiogenesehemmung infolge eines am ganzen Skrotum lokalisierten Lymphangioms. Nach weitgehender Beseitigung des Lymphangioms stiegen die Spermienzahlen von Werten unter 5 Mill./ccm auf Werte von 40 Mill./ccm an, und bei der Partnerin trat eine Konzeption ein.

g) psychische Einflüsse

Im Leben der Kulturmenschen spielen die psychischen Erregungen eine weit größere Rolle als bei den Tieren, und es ist deshalb auch selbstverständlich, daß gerade beim Menschen die Erregungen des Nervensystems sich auch im Verhalten der Keimdrüsen auswirken (CERNEA). Psychische Faktoren wirken sich zusammen mit somatischen Einflüssen wahr-

scheinlich allgemein über den ganzen Körper aus. Hierfür sprechen auch die Beobachtungen am menschlichen Ejakulat. Man kann gelegentlich bei Männern mit vorher nachgewiesenem normalen Ejakulat Veränderungen im Sinne von Oligospermie und eine Zunahme von pathologischen Spermienformen als Folge von starken seelischen Einwirkungen, verbunden mit körperlichen Strapazen und Entbehrungen, beobachten. Die Fertilität dieser Männer ist vorübergehend herabgesetzt oder ganz aufgehoben. Es ist naheliegend, daß ein derartiger Effekt, den intensive Angst und Erregung bereits in wenigen Wochen zu bewirken in der Lage sind, auch schon durch ein geringes Ausmaß von Angst und anderen schädigenden seelischen Regungen eintreten kann, wenn sie nur entsprechend länger einwirken. Das bedeutet aber nicht mehr oder nicht weniger, als daß das Seelische nicht nur die vegetativen Funktionen des Geschlechtslebens - wie z.B. die Erektionen - zu beeinflussen vermag, sondern daß es auch in die somatischen Vorgänge der Spermiogenese entscheidend einzugreifen in der Lage ist (CERNEA).

BUSTAMANTE, SPATZ und WEISSCHEDEL haben nachgewiesen, daß tatsächlich im Zwischenhirn und zwar im Tuber cinereum des Hypothalamus ein Geschlechtszentrum existiert, dessen Funktion für die Reifung der Keimdrüsen unbedingt notwendig ist. Sein Ausfall führt zur Rückbildung der Hoden und zum Schwund der Keimepithelien, ohne daß dabei eine primäre Erkrankung der Hypophyse vorliegt. BUSTAMANTE, SPATZ und WEISSCHEDEL nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß nervöse Impulse von höheren Gehirnzentren aus auf dieses die männliche Keimdrüsentätigkeit regulierende Zentrum überspringen können. Daß die Dauer der Einwirkung psychischer Traumen und somit die Störung der zentralnervösen Regulation bei entsprechender Schwere nicht sehr groß zu sein braucht, läßt sich aus den Untersuchungen STIEVES ableiten. 6-10 Wochen, 16 Tage, ja möglicherweise 3 Tage können genügen. SCHUERMANN weist ebenfalls nachdrücklich daraufhin, daß die Bedeutung stofflicher Faktoren bisher überbewertet wurde unter Vernachlässigung zentralnervöser Regulationen der Spermiogenese.

In diesem Zusammenhang muß ebenfalls die Heimkehrerimpotenz angeführt werden. Auch dieses Krankheitsbild ist sicherlich in der Hauptsache auf psychische Einflüsse zurückzuführen. Daneben werden auch noch als weitere Ursachen das Hungerödem oder chron. Eiweißmangel angenommen. Die Störungen waren selbst noch mehrere Jahre nach der Kriegsgefangenschaft nachweisbar. Zunächst war als Einwirkung der Mangelerlernährung der Verlust der Libido sexualis aufgefallen, der mit einer völligen Impotentia coeundi einherging. Nach der Heimkehr stellte sich zwar meistens die Potentia coeundi in alter Stärke wieder her, doch beobachtete KAISER an den morphologischen Qualitäten des Ejakulats eine auftretende Verschiebung nach der jugendlichen Seite der Spermiogenese.

h) Vitaminmangel

Störungen der Spermiogenese können nach KAISER in vielen Fällen auch durch einen Vitaminmangel hervorgerufen werden. GIROND und LEBLOND stellten experimentell fest, daß sich das C-Vitamin im Hoden lokalisiert. Gegenüber Blut und Liquor hat das Ejakulat einen relativ hohen Vitamin-C-Gehalt (NESPER und EVGEN). LARDY und PHILIPPS wiesen einen deutlich höheren Vitamin-C-Gehalt des Ejakulats fertiler Bullen gegenüber infertilen nach.

Bei Untersuchungen an der Ratte ergab sich bei Vitamin-A-Mangel eine Degeneration der Samenepithelien (EVANS). Nach den amerikanischen Autoren WOLLBACH, HOWE und MASON soll ein Vitamin-A-Mangel auf die Hypophyse einwirken und ihrerseits eine Blockade der Spermatocyteilung verursachen. Ob allerdings diese an Rattenversuchen gewonnenen Ergebnisse verallgemeinert werden können, erscheint nach HEINKE noch fraglich.

Neben Vitamin-C- und Vitamin-A-Mangel kommt dem von Vitamin E eine ganz besondere Bedeutung zu. Die Symptome gleichen denen, die bei Ausfall des Hypophysenvorderlappens auftreten (KAISER). Vitamin-E-Mangel erzeugt nach SCOPINARO bei Versuchen an Ratten sechs Stadien sich steigender Ausfallserscheinungen:

- 1.) Spermien morphologisch o.B., Motilitätsverminderung und stark herabgesetzte Fertilität.
- 2.) Spermien morphologisch o.B., Akinese, Infertilität.
- 3.) Klumpenbildung der Spermien, Infertilität.
- 4.) Azoospermie (auch beim Menschen sicher infertil).
- 5.) Verlust der Potentia coeundi.
- 6.) Verlust der sexuellen Anziehung, der Libido sexualis.

Wie neueste Forschungsergebnisse gezeigt haben, soll die Zufuhr von Vitamin E einer Stimulierung der Hypophyse gleichkommen, da sowohl die Ausschüttung von Prolan A als auch die von Prolan B durch Vitamin E angeregt wird (KAISER).

i) Alkohol- und Nikotinabusus

Bei schweren Alkoholikern wird es erst im Fall einer beginnenden Lebercirrhose zu einer Infertilität kommen (DOEPFMER). Denn es bestehen unstreitig Zusammenhänge zwischen Spermiogenese und Leberstoffwechsel. NIKOLOWSKI beobachtete nämlich eine Phosphorintoxikation, wobei es sich um eine gewollt alimentäre Vergiftung handelte. Von über 30 Lagerinsassen blieben nur 2 am Leben, und der eine, der eine schwere Hepatopathie aufwies, ließ eine beträchtliche, namentlich qualitative Schädigung der Spermiogenese erkennen.

Nach DOEPFMER ist die Spermiogenesehemmung bei schweren Alkoholikern durch den gestörten Abbau der Oestrogene entstanden.

k) Medikamente

Im Gegensatz zu den Schädigungen der Hämatopoese kennen wir Schädigungen der Spermiogenese durch Medikamente mit Ausnahme der Cytostatika kaum, weil in der Regel diese Medikamente im hohen Alter nur dann verabreicht werden, wenn mit Spermiogenesehemmungen einhergehende Krankheiten vorliegen (DOEPFMER).

Die moderne Hormontherapie des Prostatacarcinoms durch Oestrogen hat uns eine neue Form der Hodenatrophie gezeigt,

die in fortgeschrittenen Fällen von einer Azoospermie gefolgt wird. Die Hoden werden zusehens kleiner, die Gonadostimuline nehmen ab, während die 17-Ketosteroide kaum beeinflusst werden (WEYENETH). WEYENETH nimmt einen Stillstand der Hypophysentätigkeit durch Oestrogene an. Im Tierversuch hatte Oestradiolbenzoat, in Form einer Kristallsuspension in schwachen Dosen über längere Zeit gegeben, keine Veränderung der Spermiogenese zur Folge. Erst nach Injektion von 5 mg Oestradiolbenzoat (=2000 E) kam es jedoch zu beträchtlichen Störungen der Spermiogenese: die Teilung der Spermatogonien und der Spermatozyten war blockiert. Der Nebenhodenkanal zeigte sich angefüllt mit Spermatiden (VERNE und HEBERT).

HELLER, NELSON und andere Autoren studierten die Wirkung von Testosteronpropionat auf den androgen-normalen Mann. Sie machten Biopsien vor, während und nach der Behandlung. Es kam dabei zur Abnahme der Größe der Tubuli, zum spermiogenetischen Stillstand mit Nekrose der Samenelemente, ferner zu einer Hyalinisation der Basalmembran, der Tunica propria und der Tubuli. Die Leydigzellen verschwanden gänzlich. Nach Aufhören der Behandlung stellte sich die Spermiogenese wieder her, und bei manchen Patienten war die Hodenstruktur sogar besser als zuvor. Hohe Dosen von Testosteron führen zu Störungen der Spermiogenese, wahrscheinlich über eine Hemmung der Gonadotropine. Von LUDWIG wurde Testosteronpropionat im Tierversuch untersucht. Sie injizierte 30 Tage alten männlichen Ratten täglich 0,01-3,0 mg. Es zeigte sich bei den jungen Ratten eine deutliche Verminderung des Hodengewichtes mit allen verwendeten Dosen und bei den älteren nur mit Dosen von 0,1 bis 1,0 mg. Die größte Gewichtsverminderung der Hoden wurde in beiden Altersstufen mit Dosen von 0,1 mg erzielt. Histologisch fanden sich außer einer leichten Abnahme der Tubulusgröße keine eindeutigen Anzeichen einer Spermiogenese, ausgenommen die Gruppe der jungen Ratten, die 0,1 mg Testosteronpropionat pro die erhalten hatten. Bei diesen konnte eine Unterdrückung der Spermienentwicklung bis zum Stadium der Spermatiden festgestellt werden. Es wies aber doch in

beiden Gruppen die Verminderung der Zahl der Spermien in den Nebenhodenkanälchen auf eine Beeinträchtigung der Spermiogenese hin. Die Verabreichung von Oestradiol bewirkte eine stärkere Hemmung der Spermiogenese als Testosteron. Diese Wirkung konnte aber durch gleichzeitige Verabfolgung von 1,0 mg Testosteronpropionat aufgehoben werden. Ebenso war es möglich, die Hemmung der Spermiogenese nach Injektion von 1,0 mg Testosteronpropionat durch gleichzeitige Implantation von Testosteronpillen in den Hoden zu verhindern.

Die Wirkung von Atophanyl studierten MERKEL und FALCÃO an Meerschweinchen. Atophanyl greift zuerst die Spermatogonien an. Bei Meerschweinchen von 500-825 g führten 200-1100 mg Atophanyl, tagsüber im Abstand von 4-5 Stunden i.m. injiziert, schon nach 5-95 Std. zu einer Schädigung des samenbildenden Epithels bis zur Nekrose und Auflösung, wobei am stärksten Spermatogonien und Spermatocyten I verändert waren. Wurde eine Menge, die den therapeutischen Dosen beim Menschen entspricht (0,1 ccm Atophanyl), jeden 2. Tag verabfolgt, so waren nach 156-236 Tagen geringfügigere, aber gleichartige Schäden zu sehen, wiederum am stärksten ausgeprägt an den unreifen Elementen. Aus der Lokalisation des Schadens und auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen über die Wirkung des Atophanyls auf die epithelialen Parenchyme im Vergleich zu der auf die terminale Strombahn und aus der Gleichartigkeit der Befunde bei toxischer und nicht toxischer Belastung wird auf eine unmittelbare epitheliotrope Wirkung des Atophanyls geschlossen.

KAUFMANN, KLARVINS und KINNEY fütterten Ratten mit Standardkost, der 0,5% Äthionin (α -Amino- γ -äthyl-thiobuttersäure) zugesetzt war, das antimetabolisch gegen Methionin wirkt. Nach 10 Tagen war eine Verminderung der Spermienzahl und Degenerationerscheinungen an den Spermatiden zu erkennen. Nach 28 Tagen waren die Schäden stärker und fast über alle Tubuli ausgedehnt, z.T. enthielten die Kanälchen nur noch Spermatogonien und Sertoli-Zellen. Bei fast allen Versuchstieren waren nach 63 Tagen in den Hodenkanälchen nur noch Sertoli-Zellen und gelegentlich nur noch Sper-

matogonien zu finden. Wird die Athionindarreichung nach 4 Wochen abgesetzt, tritt wieder Regeneration ein.

1) radioaktive Strahlen und Ultraschall

Über die Schädigungen der Spermiogenese, die durch radioaktive Strahlen verursacht werden, berichten ROBINSON und ENGLE sowie MURPHEE und Mitarbeiter. Bei diesen Schäden stehen die Zunahme der pathologischen Formen und/oder die Unfähigkeit dieser geschädigten Spermien zu befruchten im Vordergrund. An einem kleinen Zahlenmaterial ist in diesem Zusammenhang besonders bei Röntgenologen die Zahl der mißgebildeten Kinder bekannt geworden. So sollte auch die Samenuntersuchung zur prophylaktischen Überwachung von Arbeitern erwogen werden, die mit der Ausnutzung und vor allem mit der Beseitigung von radioaktiven Substanzen beschäftigt sind. Möglicherweise kann die Kontrolle der hochempfindlichen Spermiogenese aufschlußreicher als die Blutkontrolle sein (DOEPFNER).

Nach intensiver Röntgen- Radiumbestrahlung kommt es zur Atrophie der Hoden. Es verschwinden sämtliche Samenzellen, während die Sertoli- und Leydigzellen kaum beeinflusst werden (WEYENETH).

KAMOCSEY, RONA und TARNOCSY untersuchten die Wirkung des Ultraschalls auf die Hoden von weißen Ratten. Sie bestrahlten die Tiere bei abdominal gelagerten Hoden mit Quarzgeneratoren von 100 W und mit einer Frequenz von 830 kHz und 2800 kHz 1/2, 1, 2, 3 und 4 min. lang.

Bei einer Beschallung mit 830 kHz kam es bei den 3 und 4 min. lang beschallten Ratten unmittelbar danach zur Anschwellung des Hodensackes, zu Rötung und Ödembildung. Nach 22-43 Tagen waren nur noch 6 von 10 Männchen zeugungsfähig, und nach 44-65 Tagen sogar nur noch 1 Männchen.

Nach einer Beschallung mit 2800 kHz bei abdominal gelagerten Hoden kam es zum gleichen Ergebnis. Drei Monate später waren die 1/2, 1 und 2 min. lang beschallten Ratten wieder zeugungsfähig, die anderen dagegen nicht.

Bei skrotal gelagerten Hoden und einer Beschallung mit 830 kHz waren die Tiere schon innerhalb der ersten drei Wochen nicht mehr zeugungsfähig. Eine Zeugungsfähigkeit stellte sich bei den 1/2 und 1 min. lang beschallten Tieren erst wieder nach drei Monaten ein.

Die pathologisch-histologischen Ergebnisse von den Tieren, die mit skrotal gelagerten Hoden 3 und 4 min. lang beschallt wurden, sind:

1. Im akuten Stadium: Die Spermiogenese bleibt erhalten. Die an der Oberfläche gelegenen Kanälchen weisen Veränderungen auf. Die Spermien häufen sich zu Gruppen; der Kern schrumpft, sein Rand ist ungleichmäßig dunkel gefärbt. Eine Desquamation findet sich nur bei den jüngeren Formen.
2. Drei Wochen nach der Beschallung: Die Spermatogenese ist vermindert. Das Epithel der Oberfläche ist nicht abgestorben, und das Lumen der Kanälchen ist mit nekrotischen Gewebeelementen angefüllt. Bei den Spermatogonien sieht man zahlreiche sich teilende Formen. Eine Vermehrung der Spermatocyten sowie eine Transformation der Spermatiden in Spermien fehlt fast gänzlich. Man findet Riesenzellen auf dem dem Lumen naheliegenden Teil des Keimepithels. Das Chromatin der Kerne der Praespermiden und Spermatiden sammelt sich am Rand.
3. Sechs Monate nach der Beschallung: An der Innenfläche einiger Kanälchen sind noch einzelne Sertoli-Zellen zu erkennen, reifere Formen fehlen aber völlig. Man findet ferner eine große Zahl von Riesenzellen. Die abgestorbenen Kanälchen sind verkalkt. Manchmal ist auch nur die Wand verkalkt, es zeigt sich dann im Lumen granulierender Detritus.

Die Spermatiden sind also empfindlicher als die Spermatogonien. Am widerstandsfähigsten verhalten sich die Sertoli-Zellen und das interstitielle Hodengewebe.

VIII) T h e r a p i e

Hinweise für eine wirksame Therapie des Spermiogenesestopps sind durch das seltene Vorkommen des Stillstands und die sich hieraus ergebende nur geringe Erfahrung äußerst schwierig und meist noch wenig erprobt. Viele Versuche, die auf eine therapeutische Behandlung abzielten, blieben zum größten Teil vom Spermiogenesestopp völlig unbeantwortet. Es läßt sich daher aus all diesen Heilversuchen nur wenig entnehmen und als aussichtsreiche Therapiemaßnahme für diese Krankheit verwerten.

HELLER und NELSON hatten 50% Heilerfolge mit Testosteronpropionat zu verzeichnen. Testosteron hat nämlich einen allgemein stimulierenden Effekt und wirkt auf die Trophik des Keimepithels. Werden hohe Dosen dieses Präparates über längere Zeiträume verabreicht, so ist ein Sistieren der Spermiogenese die Folge. Unterbricht man nun die Therapie, treten wieder Spermien im Ejakulat auf. Die Spermienzahl nimmt dabei ständig zu, sie geht bei Oligospermie häufig über den Ausgangswert hinaus und erreicht bisweilen die Norm. Hierbei handelt es sich um das sog. "Rebound-Phänomen".

Eingehend werden die Probleme der Behandlung mit hohen Dosen Testosteron zur Erzielung des Rebound-Phänomen in der Arbeit von HEINKE und TONUTTI behandelt. Wie TYLER, SINGER und CHARNY schon feststellen konnten, sind auch nach HEINKE und TONUTTI nur diejenigen Fälle von Oligospermie für eine Testosteronbehandlung, insbesondere für die Rebound-Phänomen-Therapie, geeignet und erfolgversprechend, deren Spermienzahlen nicht unter 20 Mill./ccm liegen. Für eine Refertilisierung jedoch ist nicht nur der Spermienanstieg, sondern vielmehr auch eine Normalisierung der Relation Spermien : Zellen des Spermio- und Cytogramms maßgebend.

HELLER fand, daß auch Gonadostimuline die Spermiogenese anregen können. Diese nützen jedoch nichts, wenn eine Transformationsstörung (Spermatide - Spermium) vorliegt (WEYENETH).

In einer Tabelle gibt WEYENETH Therapievorschläge für die einzelnen Stadien des spermiogenetischen Stillstands. Er führt dabei allerdings keine Dosierung der Mittel an. Für

den Stillstand auf Spermatocyte I schlägt er Gonadotropine vor, in dem Stadium der Spermatiden Vitamin A und Vitamin E, Roborantia wie auch kleine Dosen von Testosteron. Die Wirkung der Gonadotropine beim Stillstand im Stadium der Spermatogonien hält WEYENETH für fraglich.

Bevor man eine spezielle Therapie bei den Spermiogenesehemmungen einleitet, wird man in erster Linie versuchen, eine Besserung durch allgemeine Maßnahmen zu erreichen. SIMMONS schlägt für eine Allgemeinbehandlung vor: geregeltes Berufsleben mit ausreichendem Schlaf, genügend Erholung, Urlaubsgestaltung, Verhütung von Wärmeschädigung am Skrotum durch enganliegende Unterkleidung und vor allem kein Alkohol- und Nikotinabusus. Dazu schlägt OBÉ noch weiter vor: sexuelle Excesse sollen vermieden werden, das Befruchtungsoptimum ist zu berücksichtigen, die Ernährung soll optimal sein, sie soll etwa 1-2 g Eiweiß/kg Körpergewicht und reichlich Vitamin A, B und C enthalten. Eine Verordnung von Obst und Gemüse, frischer Leber, Bierhefe und Weizenkeimlingen hat sich als vorteilhaft erwiesen. Bei übermäßiger Fettleibigkeit ist nach GERSH unter Umständen eine Abmagerungskur vorzunehmen.

FARRIS berichtet von einem Patienten, der 14 Mill. Spermien im gesamten Ejakulat hatte, bei einer zweiten Untersuchung waren es nur noch 8 Mill., und wenige Monate später litt der Kranke an einer Azoospermie. Dieser Patient nahm jede Woche ein Dampfbad. Nachdem er aber 6 Wochen lang das Bad nicht mehr genommen hatte, stieg seine Spermienzahl wieder auf 20 Mill. an.

Für eine Therapie der Spermiogenesehemmung bei Suspensorienträgern schlägt DAVIDSON Weglassen des Suspensoriums und täglich 2mal kalte Waschungen des Skrotums vor.

Die Operation der Varicocelen wird unterschiedlich beurteilt. HOTCHKISS lehnt sie ganz ab. DAVIDSON sagt dagegen, die Operation könne von Wert sein, wenn danach die Männer nicht die Suspensorien weitertragen.

Zur medikamentösen Behandlung kennen wir neben der Verabreichung von Testosteron auch die von Gonadotropinen. Diese

Behandlungsarten sind aber heute noch sehr problematisch, zumal wir für die Tubulusfunktion noch kein der Nebennierenwirksamkeit entsprechendes ACTH oder Cortison kennen (DOEPFMER). FSH und Choriongonadotropin wirken anregend auf die Spermiogenese, das gleiche gilt auch für Testosteron in mäßigen Dosen.

IX) Beschreibung von Beobachtungen der Patienten
mit Spermiogenesestopp

Von den Mitteilungen über Spermiogenesestopp sollen im Folgenden einzelne Krankenbeobachtungen aus der Literatur und 4 sichere und 1 wahrscheinlicher Spermiogenesestopp aus der Universitäts-Hautklinik Würzburg mitgeteilt werden. Der Spermiogenesestopp ist nach den Erfahrungen der Universitäts-Hautklinik Würzburg selten, da er unter 140 Patienten, bei denen Hodenbiopsien wegen Fertilitätsstörungen durchgeführt wurden, nur in dieser Häufigkeit beobachtet wurde.

Fall 1 (Nr.745/1955):

Patient 25 Jahre alt. Seit 4 Jahren kinderlos verheiratet.

Familienanamnese: Eltern gesund, 5 Söhne, davon 4 unverheiratet. Familienkrankheiten bestehen keine. Eigene Anamnese: im Kindesalter Diphtherie, Scharlach und im Alter von 7 Jahren Mumps. Der Patient hat wirtschaftliche Schwierigkeiten und ist erholungsbedürftig.

Sexuelanamnese: Pubertät mit 14 Jahren; Stimmbruch mit 14 Jahren. 1. Rasur mit 16 Jahren; 1. G.-V. mit 19 Jahren; Libido normal; Erektion normal; Frequenz 1-2mal.

Allgemeinbefund: Größe des Patienten 1,76 m; Gewicht 80 kg; hagerer Typus; femininer Habitus; massiges Fettpolster; Degenerationserscheinungen finden sich keine. Kopf, Thoraxorgane, Abdomen, Extremitäten und Psyche sind o.B.

Genitalbefund: rechter Hoden ist pflaumengroß und hat normale Konsistenz. Nebenhoden (rechts und links) ist gut abgrenzbar. Samenstrang muskulös. Der Penis hat eine Länge von 12 cm, der Umfang beträgt 13 cm. Der Patient hat einen straffen Turgor. Prostata o.B. Bläschendrüsen sind nicht palpabel.

Es findet sich eine normale Behaarung. Schambehaarung, Achselbehaarung, Terminalbehaarung und Bartwuchs sind

nur schwach ausgebildet. Die Haut ist straff und glatt.

Spermabefund (4 Kontrollen): hochgradige Oligospermie.

Histologischer Befund (HORNSTEIN): vermindertes Kaliber der Hodenkanälchen, schwere Störung der spermiogenetischen Entwicklung mit erheblich reduzierten, dunkel-ovalärkernigen, vorwiegend undifferenziert erscheinenden Elementen. Hie und da einzelne Spermatocyten II. Ordnung erkennbar. Keine peritubuläre Fibrose, diffuse Anfärbbbarkeit mit Elastica-Farbstoff. Interstitium arm an Leydigzellen, im wesentlichen aber unauffällig (etwas ödematös).

Beurteilung (HORNSTEIN): fortgeschrittene intratubuläre Ausreifungsstörung, die an einen spermiogenetischen Stillstand erinnert.

Fall 2 (Nr.119/1956):

Patient 29 Jahre alt. 2 Jahre kinderlos verheiratet. Familienanamnese: Eltern leben und sind gesund. 4 Kinder.

Eigenanamnese: Im Kindesalter an Mumps erkrankt. Kriegsdienst 3 1/2 Jahre, Kriegsgefangenschaft in Frankreich. Ernährung: Fleisch, Fett, Gemüse gut. Appetit gut. Keine Gewichtsabnahme, kein Nikotin, Alkohol wenig.

Sexualanamnese: Pubertät, Stimmbruch, Libido und Erektion sind normal. 1. Rasur mit 16 Jahren; 1. G.-V. mit 26 Jahren. Ejakulation normal.

Allgemeinbefund: Größe 1,76 m, Gewicht 79 kg. Muskulöser Typ, maskuliner Habitus. Degenerationszeichen keine.

Genitalbefund: Hoden (rechts und links) pflaumengroß, normale Konsistenz. Nebenhoden (rechts und links) normal. Samenstrang normal. Penis 14 cm, Umfang 14 cm. Ansatz des Skrotums normal. Prostata und Bläschendrüsen sind normal. Ebenso findet sich eine normale Behaarung, Schambehaarung und Termi-

nalbehaarung.

Spermabefund: eine mehrmalige Kontrolle ergab eine hochgradige Oligospermie.

Histologischer Befund (HORNSTEIN): normalkalibrige Hodenkanälchen in lockerem, unauffälligem Interstitium ohne erkennbare Abwegigkeiten an den Leydigzellen. Spermatogonien, Spermatozyten I und II sind reichlich und geordnet vorhanden, dagegen erscheinen die ausgereiften Spermien vermindert. Keine Zeichen von Tubulusatrophie oder peritubulärer Fibrose.

Beurteilung (HORNSTEIN): nur geringfügige Tubulusstörung im Sinne einer mäßigen Spermiogeneseverzögerung oder - unvollständigen - Hemmung.

Fall 3 (Nr.725/1956):

Patient 25 Jahre alt. Seit 8 Jahren kinderlos verheiratet.

Familienanamnese: Eltern leben und sind gesund, 7 Kinder. 4 Geschwister haben Kinder, 2 Geschwister sind unverheiratet. Familienkrankheiten bestehen keine.

Eigenanamnese: Patient hatte Mumps, Typhus und Pneumonie, keine ven. Krankheiten.

Sexualanamnese: Libido und Erektion normal. 1. Rasur und 1. G.-V. mit 16 Jahren. Ejakulation früh, Frequenz 3mal in der Woche.

Allgemeinbefund: Größe 1,69 m, mittelgroßer, muskulöser Typus, maskuliner Habitus. Fettpolster normal. Keine Degenerationszeichen.

Genitalbefund: beiderseits Pendelhoden. Rechter Hoden pflaumengroß von normaler Konsistenz, linker kirschgroß mit Hydrocele. Beide Nebenhoden sind gut abgrenzbar. Penis 8 cm, Umfang 9 cm. Ansatz des Skrotums schlaff. Prostata o.B., Bläschendrüse normal.

Die Behaarung, Schambehaarung, Terminalbehaarung, Achselbehaarung sowie Kopfhhaarfarbe sind normal.

Spermabefund: Azoospermie.

Histologischer Befund (HORNSTEIN): rechts anscheinend primäre Hodenschädigung mit etwas ungewohntem Bild degenerativer Tubulusveränderungen ähnlich (aber wohl nicht identisch) dem sog. spermiogenetischen Stillstand. Keine interstiellen Gefäßveränderungen nachweisbar. Leydigzellen spärlich, im einzelnen aber anscheinend normal entfaltet. Links annähernd übereinstimmender Tubulusbefund im Sinne einer an spermiogenetischen Stillstand erinnernden Tubulusschädigung. Interstitium von eiweißreichem Ödem erfüllt, dazwischen einzelne Mastzellen, jedoch keine Metachromasie. Leydigzellen pigmentiert, teilweise grob vacuolisiert.

Fall 4 (Nr.912/1957):

Patient 34 Jahre alt. Seit 5 Jahren kinderlos verheiratet.

Familienanamnese: erste und zweite Ehe des Vaters kinderlos, in dritter Ehe hatte er 2 Kinder. Vater an Hirnschlag gestorben. Bruder mit 15 Jahren durch einen Unfall gestorben. Familienkrankheiten bestehen nicht.

Eigenanamnese: Diphtherie mit 2 Jahren. Mit 15 Jahren Mumps (ohne Hodenschwellung). Kriegsdienst von 1942-45. Appetit sehr gut. Miktion, Stuhlgang und Schlaf normal. Es besteht keine Gewichtsabnahme. Patient raucht täglich 10-15 Zigaretten und trinkt ein Bier.

Sexualanamnese: Pubertät, Stimmbruch, Libido und Erektion sind normal. 1. Rasur mit 17 Jahren. Ejakulation normal, Frequenz 1mal/Woche.

Allgemeinbefund: Größe 1,78 m, Gewicht 100kg. Dicker, muskulöser Typ, maskuliner Habitus. Es finden sich keine Degenerationszeichen.

Genitalbefund: Hoden (rechts und links) normale Größe und untere Grenze der Norm. Rechter und linker Nebenhoden zeigen keine Induration und sind gut ab-

grenzbar. Der Samenstrang ist normal. Penis 10 cm, Umfang 10 cm. Ansatz des Skrotums schlaff. Prostata und Bläschendrüsen sind normal. Es finden sich ebenfalls eine normale Behaarung und Schamhaarung. Beiderseits ist das Parenchym blass.

Spermabefund: Azoospermie.

Histologischer Befund (HORNSTEIN): Bild eines primären tubulären Hodenschadens mit unterschiedlicher tubulärer Degeneration und Atrophie; in einzelnen Querschnitten noch reguläre Zellabfolge und einzelne Spermiengruppen, in der großen Mehrzahl aber Verlust des Keimepithels bis auf Spermatogonien und Spermatocyten I, letztere mitunter zu mehr- oder ein-kernigen Riesenzellen verklumpt. Spätere Entwicklungsstufen meist degenerativ verändert (Bröckelmitosen, Pyknosen, Mehrkernigkeit). Deutliche, wenngleich meist erst beginnende Tubulussklerose bei erhaltener Basalmembran, wechselnd starke peritubuläre Fibrose (mit geringer Apposition elastischer Fibrillen). - Leydigzellen regulär, dunkel-basophil, lipoidreich (II). Einzelne kleine Venen subendothelial sklerotisiert und hyalinisiert.

Beurteilung (HORNSTEIN): primärer postpuberaler tubulärer Hodenschaden (Stadium II/III nach GOETTE).

Da sich im nun folgenden Krankheitsfall nicht mit Bestimmtheit feststellen läßt, ob es sich dabei um einen primären oder sekundären Hypogonadismus handelt, kann dieses Krankheitsbild nur mit Wahrscheinlichkeit dem Spermio-genese-stopp zugeordnet werden.

Fall 5 (Nr. 571/1957):

Patient 22 Jahre alt.

Familienanamnese: Eltern sind gesund, keine Geschwister. Keine Familienkrankheiten.

Eigenanamnese: mit 3/4 Jahren Leistenbruchoperation, 1948 Blinddarmoperation. Appetit, Miktion, Stuhlgang und Schlaf sind normal.

Sexualanamnese: Pubertät verspätet, 1. Rasur mit 18 Jahren. Ejakulation bisher 1mal, Erektion und Orgasmus.

Allgemeinbefund: Größe 1,88 m, Gewicht 82 kg. Hagerer, kleiner Typus, femininer Habitus.

Genitalbefund: rechter Hoden fehlt, linker bohnen groß. Rechter Nebenhoden fehlt; linker nicht sicher abgrenzbar. Penis 9 cm, Umfang 9 cm. Ansatz des Skrotums klein. Prostata verkleinert (Palpation), Bläschendrüsen normal.

Schambehaarung feminin; Terminalbehaarung, Achselbehaarung und Bartwachstum sehr schwach.

Histologischer Befund (HORNSTEIN): Tubulusschädigung II. Grades, reichlich Spermatogonien und Spermatozyten I (teilweise noch in Mitosentätigkeit!), allerdings nur in einzelnen Tubuli spermienähnlich verklumpte Kernelemente und Vorstufen. Tubuli überwiegend verengt. Leydigzellen anscheinend gut entfaltet, mittelgroßkernig, leicht vermehrt. Interstitium sonst zart, locker, Tubuluswandungen nicht verdickt.

Beurteilung (HORNSTEIN): Hodenbefund entspricht nur mäßig entfalteten, bzw. ausgereiften Tubuli, bei anscheinend regulärer Leydigzellzahl (vielleicht gering vermehrt). Gesamtbild läßt eher an einen sekundären Hypogonadismus denken als an einen primären. Entfernt käme noch das Krankheitsbild des sog. Spermiogenesestopps in Frage.

Fall 6 (WEYENETH):

Patient 37 Jahre, 8 Jahre kinderlos verheiratet. Mehrere urologische Untersuchungen zeigen jedesmal eine Azoospermie. 1940 banale Urethritis. Patient ist gesund mit einer normalen sexuellen Anamnese. Die Hoden sind ein wenig kleiner und von fester Konsistenz (4 x 3 x 1 cm). Penis normal, Prostata und Bläschendrüsen gut palpabel, Prostatase-

kret enthält viele Leucocyten. Eine Kultur des Spermas zeigt eine Anwesenheit von Colibakterien und Enterokokken. Das Spermiogramm (3 Kontrollen) zeigt immer eine Azoospermie. Gonadotropine und 17-Ketosteroide normal. Sella turcica normal. Die bilaterale Biopsie zeigt eine schwere Atrophie, Stillstand der Spermiogenese im Stadium der Spermatogonien. Die Spermatogonien zeigen kein Zeichen einer Zellteilung. Im Interstitium sind die Leydigzellen morphologisch normal. Man bemerkt eine Desquamation der Samenzellen, die auch ihre Anwesenheit im Spermiogramm erklärt.

Fall 7 (WEYENETH):

Patient 34 Jahre alt, kinderlos verheiratet. Man findet keine klinische Abnormalität. Sexuelle Anamnese normal, ebenso die Gonadotropine und 17-Ketosteroide. Sella turcica normal. Die drei Kontrollen des Spermas zeigen eine Azoospermie. Einmal fand man nach Zentrifugation 2-3 Spermatiden. Das Spermiogramm ist gekennzeichnet durch die Anwesenheit von zahlreichen Zellen der Samenreihe (vielkernige Zellen, Spermatogonien etc.). Die bilaterale Biopsie zeigt, daß die Spermiogenese im Stadium der Spermatocyten I stillsteht. Es handelt sich um eine Störung der Meiose, wie man an der Formation der zahlreichen vielkernigen Zellen sieht. Die Leydigzellen sind normal.

Fall 8 (ENGLE):

37jähriger weißer Verkäufer, 7 Jahre lang kinderlos verheiratet, hatte nie Kondome benutzt. 1941 und 1944 je 3 Monate wegen Rheumatismus im Krankenhaus. Klinische Untersuchung: rechtsseitige Hydrocele und Infertilität. Die Samenzahl beträgt 1 Mill./ccm bei nicht normalen Zellformen. Die Hodenbiopsie zeigt beiderseits sehr ungleich große Tubuli, nicht verdickte Basalmembran und Tunica propria bei normaler Anzahl von Spermatogonien und Spermatocyten I in

mitotischer Teilung. Spermatocyten II nicht zahlreich, mit pyknotischen und fragmentierten Kernen. Die Spermatiden sind atypisch amorph und pyknotisch granuliert. Man findet zahlreiche vielkernige Zellen, normale Spermatozoen sind selten. Das intertubuläre Gewebe und die Arterien sind normal. Auffällig ist das Vorhandensein nach Zahl und Struktur normaler Spermatocyten I, während die normalerweise aus dieser Teilung entstehenden Zellen gering und nicht normal sind.

Fall 9 (WEYENETH):

Patient 36 Jahre, 4 Jahre kinderlos verheiratet. Weder Go. noch Parotitis in der Anamnese. Ein Bruder verheiratet, hat 3 Kinder. 1930 Pleuritis, 1944 Nephritis. Urologische Untersuchung o.B., Hoden von normaler Größe. Spermogramm (3 Kontrollen): Azospermie. Hodenbiopsie: Kanälchen sind normal groß, Wände nicht verdickt, typisches Bild eines Spermio-genetischen Stillstands bei Spermatocyte I.

Fall 10 (NORDLANDER):

Patient 33 Jahre, 6 Jahre kinderlos verheiratet. Schwester 4 Jahre kinderlos verheiratet. Patient und beide Geschwister waren immer gesund. Etwas weiche Hoden, sonstiger klinischer Befund normal. Hodenbiopsie: die Differenzierung des Samenepithels ist auf dem Stadium der Spermatocyten stehengeblieben. Keine völlig ausgereiften Spermien. Diagnose: vererbte "unzureichende" Spermiogenese.

Fall 11 (HEINKE):

Patient 31 Jahre, 3 Jahre kinderlos verheiratet. Klinik o.B., Volumen normal. Hochgradige Oligospermie (1,0), Asthenospermie. FSH normal. Hodenbild: Tubuluswände leicht verdickt, Sertoli-Zellen treten hervor, nur Spermatogonienteilung, Stopp bei Spermatocyten, vereinzelt weitere Entwicklungsstadien sichtbar. Zwischenzellen vorhanden, aber

klein. Faserreichtum des intertubulären Gewebes.
Diagnose: primärer Hodenschaden mit Spermiogenese-
stopp bei Spermatocyten I. Keine endokrinen Aus-
fallserscheinungen. Therapie: irreparabler Hoden-
schaden. Ursache unbekannt.

Fall 12 (WEYENETH):

Patient 39 Jahre, kinderlos verheiratet. Klinisch
normal, auch urologisch gesehen bestehen keine Be-
sonderheiten. Die sexuelle Anamnese ist normal. Go-
nadotropine, 17-Ketosteroide und Sella turcica nor-
mal. Spermiogramm: zahlreiche Zellen der Samenreihe
(Spermatogonien, Spermatocyten I, Spermatocyten II
und Spermatiden). Bei 5 Untersuchungen zeigen sich
immer Spermatiden, die morphologisch pathologisch
sind. Die bilaterale Biopsie zeigt, daß die Spermio-
genese im Stadium der Spermatiden stillsteht und
daß die Phase der Transformation gestört ist. Der
Leydigzellapparat scheint gut entwickelt und zeigt
keine morphologischen Zellveränderungen.

X) Z u s a m m e n f a s s u n g

Unter Spermiogenesehemmung versteht man eine teilweise oder völlige Unterbrechung der normalen Spermiogenese durch die verschiedensten Ursachen, sei es durch physikalische, chemisch-toxische oder infektiöse Einflüsse.

Beim Spermiogenesestopp hingegen liegt ein histologisch klar umschriebenes Bild vor, charakterisiert durch einen Stillstand der Spermiogenese im Stadium der Spermatogonien, der Spermatocyten I (häufigste Form), der Spermatocyten II oder der Spermatiden.

Eine exakte Trennung zwischen Hemmung und Stopp kann nicht immer gezogen werden, da im histologischen Bild oft fließende Übergänge von dem einen zum anderen Zustand zu erkennen sind.

Das Bild des Spermiogenesestopps, welches an Häufigkeit noch weit hinter dem der Spermiogenesehemmungen steht, wurde nach der uns zugänglichen Literatur in 58 Fällen beschrieben. Der prozentuale Anteil des spermiogenetischen Stillstands an den Spermiogenesehemmungen beträgt durchschnittlich 11-12%.

Ein anamnestischer Hinweis auf die Ursache des Stillstands der Spermiogenese war in der Regel nicht gegeben.

Auch bei der klinischen Untersuchung lassen sich nachweisbare Veränderungen der Körpergestalt oder der Behaarung nicht erkennen.

Die Spermauntersuchung zeigt entweder eine völlige Azoospermie oder aber in den meisten Fällen eine hochgradige Oligospermie (1 Mill. Spermien/ccm). Gelegentlich werden jedoch auch Werte bis zu 60 Mill. Spermien pro ccm gefunden.

Die Ausscheidung der Gonadotropine und 17-Ketosteroide ist beim Spermiogenesestopp und auch bei den Spermiogenesehemmungen im allgemeinen normal.

Das typische histologische Bild des Spermiogenesestopps zeigt eine Spermiogenese bis zum Stadium

der Spermatocyten I und nicht weiter. Der Stillstand kann aber auch in jedem anderen Stadium der Samenentwicklung erfolgen. Bei den Spermiogenesehemmungen zeigen sich die verschiedensten histologischen Bilder. Man findet alle Übergangsformen von Stadien, in denen die Spermiogenese noch teilweise erhalten ist, bis zu den Stadien, in denen durch die allmählich fortschreitende Fibrose eine völlige Hemmung in der Samenentwicklung eintritt.

Für eine *D i a g n o s e* des Spermiogenesestopps wie auch der Spermiogenesehemmungen stellt die Hodenbiopsie die wichtigste aller Untersuchungsmethoden dar. In ganz seltenen Fällen kann dafür auch das Spermiogramm eine Rolle spielen.

Die *P r o g n o s e* des spermiogenetischen Stillstands ist wahrscheinlich infaust. Von vielen Autoren wird behauptet, daß der Spermiogenesestopp in den allermeisten Fällen auf keine therapeutischen Maßnahmen anspricht. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild nämlich nicht um eine endokrine Störung der Spermiogenese, sondern hauptsächlich um eine konstitutionelle Störung in der germinalen Zelle selbst. Bei den Spermiogenesehemmungen ist die Prognose nur so lange günstig, wie im histologischen Bild noch Spermatogonien zu finden sind. Eine absolut schlechte Prognose findet man immer dann, wenn sich schon eine peritubuläre Fibrose entwickelt hat.

Die *Ä t i o l o g i e* und die *P a t h o g e n e s e* des Stillstands und der Hemmungen der Spermiogenese sind weitgehend ungeklärt. Diese beiden Krankheitsformen können nach den Aufzeichnungen im Schrifttum durch die denkbar verschiedensten Ursachen hervorgerufen werden. Als Ursachen für den Spermiogenesestopp finden in erster Linie genetische Faktoren und weiterhin auch Veränderungen unbekannter Ätiologie in den Samenzellen größte Beachtung. Weitere Faktoren, die gleichermaßen für den Spermiogenesestopp wie auch für eine Hemmung der Spermiogenese in Frage kommen, sind neben einigen Infektionskrankheiten Temperatureinflüsse, chron. Ekzeme oder Tumoren, psychische Einflüsse, Vitaminmangel, Alkohol- und Nikotinabusus, ferner Medika-

mente und radioaktive Strahlen und Ultraschall.

Als wichtigste T h e r a p i e für Männer, die an einem Spermiogenesestopp oder an einer Spermiogenesehemmung leiden, werden vor allem allgemeine Maßnahmen, wie genügend Schlaf und Erholung, keine Wärmeschädigung am Skrotum und kein Alkohol- und Nikotinabusus, angegeben. Erst wenn diese allgemeine Behandlung zu keiner Besserung führt, können auch spezielle Mittel, z.B. Hormone oder Vitamine, versucht werden.

Zur näheren Erläuterung des Spermiogenesestopps werden 5 eigene Beobachtungen aus der Würzburger Hautklinik und weitere aus dem Schrifttum eingehend angeführt und besprochen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. R. Doepfmer für die Überlassung des Themas sowie für die Anregungen und die Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ebenso gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. med. H. Schuermann für die Übernahme des Korreferates herzlich zu danken.

XI) L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1.) BALLEW, J.W., "Mumps: a Cause of Infertility.
W.H. MASTERS I. Present Considerations."
Fertility and Sterility 5, 536 (1954)
- 2.) BAYLE, H. Presse méd. 16, 276 (1950)
Amer. Obstetr. 73, 1029 (1951)
- 3.) BOEMINGHAUS, H. "Urologie." München: Werk-Verlag 1954
- 4.) BUSTAMANTE, M., Dtsch. med. Wschr. 1942, 289
H. SPATZ,
E. WEISSCHEDEL
- 5.) CERNEA, R. "Ursache und Behandlung der
Sterilität des Mannes."
Ärztliche Praxis IV. Jahrgang Nr.36
(1954)
- 6.) CHARNY, C.W. J. Amer. Med. Assoc. 115, 1429 (1940)
In E.T. Engle: "Diagnosis in Steri-
lity." Springfield III (1946)
- 7.) CHRISTIANSEN, H. Acta radiol. (Stockh.) 21, 349 (1940)
- 8.) CLERMONT, Y., "Spermiogenesis of Man, Monkey,
C.P. LEBLOND Ram, and Other Mammals as shown
by the "Periodic-Acid-Schiff"
Technic."
Amer. J. Anat. 26, 229 (1953)
- 9.) CLERMONT, Y., "Quantitative Study of Spermiogene-
H. MORGENTALER sis in the Hypophysectomised Rat."
Endocrinology (Springfield III) 57,
369 (1955)

- 10.) DAVIDSON, H.A. "Treatment of the Male Subfertility Testicular. Testicular Temperature and Varicoceles."
Practitioner 173, 703
- 11.) DAVIDSON, H.A. "The Infertile Marriage in General Practice."
Proceedings of the Royal Society of Medicine 47, 170 (1954)
- 12.) DOEPFMER, R. "Die männliche Infertilität."
Med. Klin. 1957, z. Zt. in Druck
- 13.) DOEPFMER, R. "Zur forensischen Beurteilung der männlichen Fertilität."
Dtsch. med. Wschr. 1956, 1795
- 14.) DOEPFMER, R. "Zur Kenntnis der Aspermie."
Hautarzt 8, 337 u. 385 (1957)
- 15.) DUNN
und Mitarbeiter Zit. nach Engle
- 16.) ENGLE, E.T. "The Cytological Problem in Spermatogenetic Arrest."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 703 (1952)
- 17.) ENGLE, E.T. "The Testis Biopsy in Infertility."
J. Urol. 57, 758 (1947)
- 18.) EVANS Zit. nach Kaiser: "Die Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörungen beim Manne." Neue Med. Welt 1950 II, 1516
- 19.) FARRIS, E.J. "Male Fertility."
Brit. Med. J. 1951, 1475

- 20.) FARRIS, E.J. "Human Fertility." New York: The Autors Press 1950
- 21.) FULLER, H.,
E. HEINKE Münch. med. Wschr. 1955, 1310
- 22.) GERSH, I. "The Role of the Urologist in the Problem of Infertility."
J. Urol. 66, 658 (1951)
- 23.) GERSH, I. "Surgical Procedures affecting Male Fertility. Indications and Contra-
indications."
Fertility and Sterility 6, 228
(1955)
- 24.) GERTLER, W. "Die Unfruchtbarkeit des Mannes."
Z. ärztl. Fortbildung 43, 619 (1949)
- 25.) GIROND,
LEBLOND Zit. nach Kaiser: "Die Diagnostik
und Therapie der Fertilitätsstörungen
beim Manne." Neue Med. Welt
1950 II, 1516
- 26.) GOETTE In Handbuch der Spez. Pathol. v.
Henke, Lubarsch VI/3. (Springer,
Heidelberg 1931)
- 27.) HARRISON, R.G. "Functional Importance of Vascu-
larisation of the Testis and Epi-
didymis for the Maintenance of
Normal Spermatogenesis."
Fertility and Sterility 3, 366
(1952)
- 28.) HECKEL, N.J.,
J.H. MacDONALD "The Effect of Testosteronpropio-
nate upon the Spermatogenetic Func-
tion of the Human Testis."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 725 (1952)

- 29.) HECKEL, N.J.,
W.A. ROSSO,
L. KESTEL
"Spermatogenetic Rebound Phenomenon
after Administration of Testosterone-
propionate."
J. Clin. End. 11, 235 (1951)
- 30.) HEINEKE, H.,
G. PERTHES
"Wirkung der Strahlen auf die Ge-
schlechtsdrüsen."
Lehrbuch der Strahlentherapie I₁
(XIX,1), 781
- 31.) HEINKE, E.,
W. KNOTH
"Fertilitätsstörungen durch Mumps-
orchitis."
Arch. klin. u. exper. Dermat. 201,
298 (1955)
- 32.) HEINKE, E.,
E. TONUTTI
"Studien zur Wirkung des Testosterons
auf die spermiogenetische Aktivität
des Hodens bei Oligospermie."
Dtsch. med. Wschr. 1956, 566
- 33.) HELLER, C.G.,
W.O. MADDOCK
"The Clinical Uses of Testosterone
in the Male."
Vit. a. Horm. 5, 393 (1947)
- 34.) HELLER, C.G.,
W.O. NELSON,
B. HILL,
E. HENDERSON,
W.O. MADDOCK,
E.C. JUNCK,
C.A. PAULSON,
G.E. MORTIMORE
"Improvement in Spermatogenesis
following Depression of the Human
Testis with Testosterone."
Fertility and Sterility 1, 415
(1950)
- 35.) HELLER, C.G.,
C.A. PAULSON,
G.E. MORTIMORE,
E.C. JUNCK,
W.O. NELSON
"Urinary Gonadotrophins, Spermato-
genetic Activity, and Classification
of Testicular Morphology - their
Bearing on the Utilisation Hypothe-
sis."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 685 (1952)

- 36.) HOTCHKISS, R.S. Bull. New York Acad. Med. 18, 600
(1942)
"Fertility in Men." Philadelphia:
J.B. Lippincott Company 1944
- 37.) HOWARD, R.P., "Differentialdiagnosis in Male
R.C. SNIFFEN, Sterility. With Consideration
F.A. SIMMONS of the Role of Endocrine Therapy."
Fertility and Sterility 2, 95 (1951)
- 38.) HUHNER, M. J. of Urol. 19, 31 (1928)
- 39.) JOEL, C.A. Schweiz. med. Wschr. 1956, 763
J. Labor. a. Clin. Med. 24, 970 (1939)
- 40.) JOEL, C.S. "Studien am menschlichen Sperma."
Basel: Benno Schwabe u. Co 1953
- 41.) JORES, A. Handbuch der inneren Medizin Bd.VII/1
1955
- 42.) JORES, A. "Die hormonelle Behandlung der männ-
lichen Keimdrüseninsuffizienz."
Die Therapiewoche 4.Jahrg. Nr.3/4
(1953)
- 43.) JORES, A., "Diagnose und Therapie der Keimdrü-
seninsuffizienz des Mannes."
H. NOWAKOWSKY Wien. Z. inn. Med. 35, 97 (1954)
- 44.) KAISER, B. "Die Diagnostik und Therapie der
Fertilitätsstörungen beim Manne."
Neue Med. Welt 1950 II, 1516
- 45.) KAMOCSEY, D., "Wirkung des Ultraschalls auf den
G. RONA, Hoden."
T. TARNOCSY Ärztliche Forschung 9, I 389 (1950)

- 46.) KASER, O. "Untersuchungsergebnisse bei sterilen und infertilen Ehen."
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 6,
65 (1950)
- 47.) KAUFMANN, N., "Testicular Damage following Ethio-
J. KLAVINS, nine Administration."
T.D. KINNEY Amer. J. Path. 32, 105 (1955)
- 48.) KEETEL, W.C., "Report of Pregnancies in Infertile
R.G. BUNGE, Couples."
J.T. BRADBURY, J. of Am. Med. Ass. 160, 102 (1956)
W.O. NELSON
- 49.) LABHART, A. "Klinische Endokrinologie." (1954)
- 50.) LANE-ROBERTS, C., "Sterility and Impaired Fertility."
A. SHARMAN, London: Hoeber 1948
K. WALKER,
B.P. WIESNER,
M. BARTON
- 51.) LARDY, H.A., "Comparative Metabolic Behaviour
D. GHOSH of Epididymal and Ejaculated Mamma-
lian Spermatozoa."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 594
(1952)
- 52.) LARDY, Zit. nach Kaiser: "Die Diagnostik
PHILIPPS und Therapie der Fertilitätsstörun-
gen beim Manne." Neue Med. Welt
1950 II, 1516
- 53.) LEBLOND, C.P., "Spermiogenesis of Rat, Mouse, Ham-
Y. CLERMONT ster, and Guinea Pig as revealed
by the "Periodic-Acid-Technique".
Amer. J. Bot. 90, 167 (1952)

- 54.) LEBLOND, C.P.,
Y. CLERMONT "Definition of the Stages of the
Cycle of the Seminiferous Epithe-
lium in the Rat."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 548
(1952)
- 55.) MacLEOD, J. "Effect of Chickenpox and of Pneu-
monie on Semen Quality."
Fertility and Sterility 2, 523
(1951)
- 56.) MacLEOD, J.,
R. GOLD "The Kinetics of Human Spermato-
genesis as revealed by Changes in
the Ejaculate."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 707
(1952)
- 57.) LONG, M.,
E.T. ENGLE "Cytochemistry of the Human Testis."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 619
(1952)
- 58.) LUDWIG, D. "The Effect of Androgen on Sperma-
togenesis."
Endocrinology 46, 453 (1950)
- 59.) MERKEL, H.,
J. FALCÃO "Hodenschädigung durch Atophanyl
beim Versuchstier."
Frankf. Z. Path. 66, 68 (1955)
- 60.) MICHELSON, H.E. J. Amer. Med. Assoc. 73, 1431 (1919)
- 61.) MICHELSON, L. J. of Urol. 57, 512 (1947)
J. of Urol. 61, 384 (1949)
Fertility and Sterility 3, 316 (1952)
- 62.) MÖNCH, G.L. "Sterilität. Über die Mikropatholo-
gie des Samens."
Arch. Gynäk. 161, 64 (1936)

- 63.) MURPHEE, D.,
E. FARRIS "Treatment of Sterility; Insemination timed by Rat Ovulation Test." J. Amer. Med. Assoc. 138, 13 (1948)
- 64.) NELSON, W.O. "Testicular Morphology in Eunuchoidal and Infertile Man." Fertility and Sterility 1, 477 (1950)
- 65.) NESPER,
EVGEN Zit. nach Kaiser: "Die Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörungen beim Manne." Neue Med. Welt 1950 II, 1516
- 66.) NIKOLOWSKI, W. "Behandlung männlicher Potenzstörungen." Die Therapiewoche 1955/56, Heft 23/24
- 67.) NIKOLOWSKI, W. "Zur Beurteilung der Fertilität des Mannes in Klinik und Praxis." Die Medizinische 1953, Nr.16 *
- 68.) NORDLANDER, E. "Male Sterility; Diagnosis, Aetiology and Treatment." Acta obstetr. scand. (stockh.) 30, Suppl. 7, 220 u. Disk. 267
- 69.) NOWAKOWSKY, H. "Klinik und Therapie der Hodenin-suffizienz. (Zentrale Steuerung der Sexualfunktionen. Die Keimdrüsen des Mannes.)" 1. Symp. d. dtsh. Ges. f. Endokrinol. 1955, 212
- 70.) NOWAKOWSKY, H. "Diagnose und Therapie der Hoden-funktionsstörungen im Knaben- und Mannesalter." Med. Klinik 1955, 1996

- 71.) OBE, G. "Zur Diagnose und Therapie der männlichen Sterilität."
Der Landarzt 1955, 560
- 72.) OBERNDORFER, S. In Handbuch der Spez. Pathol. v. Henke, Lubarsch Bd. VI/3. (Springer, Heidelberg 1931)
- 73.) OVERZIER, C. "Differentialdiagnose des Hypogonadismus beim Manne." (1950)
- 74.) PALMER, R. "La sterilité involontaire." Paris: Masson u. Cie 1950
- 75.) POSNER, C. Berl. klin. Wschr. 1905, 1119
- 76.) ROBINSON, E.L., Amer. J. Urol. 29, 425 (1933)
A.E. BOTHE
- 77.) ROOSEN-RUNGE, E.C. "Kinetics of Spermiogenesis in Mammals."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 574 (1952)
- 78.) ROOSEN-RUNGE, E.C. "Post Mortem Mitotic Activity of Spermatogonia and Spermatocytes in the Albino Rat."
Exper. Cell. Res. 4, 52 (1953)
- 79.) SANDLER, B. "The Male Factor in Human Sterility."
J. of Obstetr. and Gynecol. LX, (1953)
- 80.) SCHUERMANN, H. "Über die Zunahme männlicher Fertilitätsstörungen und über die Bedeutung psychischer Einflüsse für die zentralnervöse Regulation der Spermiogenese."
Med. Klin. 1948, 366

- 81.) SIMMONS, F.A. "Diagnostic Techniques and Treatment of the Sterile Couple."
Progress in Gynecology II, (1950)
- 82.) SIMMONS, F.A. "Correlation of the Testicular Biopsy Material with Semen Analysis in Male Infertility."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 643
(1952)
- 83.) SKOPINARO Zit. nach Kaiser: "Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörungen beim Manne." Neue Med. Welt 1950 II, 1516
- 84.) SMITH Zit. nach Engle
- 85.) SNIFFEN, R.C.,
R.P. HOWARD,
F.A. SIMMONS "The Testis. II. Abnormalities of Spermatogenesis; Atresia of Excretory Ducts."
Arch. of Path. 3, 285 (1950)
- 86.) SNIFFEN, R.C. "Histology of the Normal and Abnormal Testis at Puberty."
Ann. New York Acad. Sci. 55, 609
(1952)
- 87.) STIEVE, H. Arch. Entw. mech. 1918, 530
Z. mikr.-anat. Forsch. 1924, 491;
1925, 589; 1926, 463
Dtsch. med. Wschr. 1940, 925
Med. Klin. 1924, 1
- 88.) STOLL, G.,
K. BOLLA,
C. RAIGA J. Clin. Strassbourg, Med. 1953, 1

- 89.) SUGLITZKI, A.E. "Der Einfluß der Isolierung von Männchen und Weibchen auf die Spermatogenese."
Bull. Biol. et Med. exper. URSS 8, 143 (1939)
- 90.) TYLER, E.T., "Male Infertility - Status of Treatment, Prevention and Current Research.
H.O. SINGHER J. of Am. Med. Ass. 160, 91 (1956)
- 91.) VERNE, J., "L'activité esterasique des cellules
S. HÉBERT interstitielles du testicule et de l'épididym chez le rat."
Ann. d'Endocrin. 13, 924 (1952)
- 92.) WEISMANN, A.J. J. West. Surg. 55, 348 (1947)
- 93.) WEYENETH, R. "Über histologische Befunde (Hodenbiopsie) Aspermien, Azoospermien und deren Behandlung."
Arch. Gynäk. 184, 420 (1954)
- 94.) WEYENETH, R. "La biopsie du testicule. Son indication et sa valeur clinique."
Gynaecologia (Basel), Suppl. ad 134, (1952)
- 95.) WOLLBACH, Zit. nach Heinke: "Primärer Hypogonadismus mit Fertilitätsstörungen ohne endokrinologische Ausfallerscheinungen." Ref. Fortbildungskursus 17.2.1954, Gießen
HOWE,
MASON

Lebenslauf.

Am 17. Juli 1926 wurde ich als Sohn der Eheleute Josef und Anna Hessler zu Aschaffenburg geboren. Nach Besuch der Volksschule trat ich im Mai 1936 in die Oberrealschule Aschaffenburg über. Im Jahre 1944 wurde ich damals aus der 7. Klasse der Oberrealschule mit dem Reifevermerk erst zum RAD und daran anschließend zum Wehrdienst eingezogen. 1945 geriet ich in Kriegsgefangenschaft, von wo ich erst im Jahre 1948 wieder in die Heimat zurückkehrte. Mit dem Studium der Zahnmedizin begann ich im Sommersemester 1950 an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Mein Kriegssabitur ergänzte ich laut ministerieller EntschlieBung für Spätheimkehrer vom 6.4.1948 Nr.VI 21033 in den ersten zwei Semestern meines Studiums durch 8 Prüfungen in der philosophischen Fakultät. Am 24.3.1954 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Nach bestandenem Staatsexamen am 18.1.1957 erhielt ich vom Staatsministerium des Innern meine Approbation als Zahnarzt. Seit September 1957 bin ich in einer Praxis in Friedberg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Heinz Müller

